

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 355 041

A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

㉑ Anmeldenummer: 89250013.3

㉓ Int. Cl.⁴ C07D 487/22 , A61K 49/00 ,
//(C07D487/22,257:00,209:00,
209:00,209:00,209:00)

㉒ Anmeldetag: 11.08.89

㉔ Priorität: 13.08.88 DE 3827940

㉕ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Berlin und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65(DE)

㉖ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.02.90 Patentblatt 90/08

㉗ Erfinder: Niedballa, Ulrich, Dr.
Gosslerstrasse 28 A.
D-1000 Berlin 33(DE)
Erfinder: Gries, Heinz, Dr.
Helmstedter Strasse 19
D-1000 Berlin 31(DE)
Erfinder: Conrad, Jürgen, Dr.
Ahornstrasse 28
D-1000 Berlin 41(DE)
Erfinder: Speck, Ulrich, Prof.
Benediktiner Strasse 50
D-1000 Berlin 28(DE)

㉘ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉙ 13,17-Propionsäure- und Propionsäurederivat-substituierte Porphyrin-Komplexverbindungen,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Mittel.

㉚ Porphyrin-Komplexverbindungen, bestehend aus mindestens einem Porphyrinliganden, gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 5, 13, 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, sind wertvolle Diagnostika und Therapeutika.

EP 0 355 041 A2

13,17-PROPIONSÄURE- UND PROPIONSÄUREDERIVAT-SUBSTITUIERTE PORPHYRIN-KOMPLEXVERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Porphyrin-Komplexverbindungen mit Propionsäure- oder Propionsäurederivat-Substituenten in den 13- und 17-Positionen des Porphyringerüstes, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

- 5 Die Anwendung von Komplexbildnern oder Komplexen bzw. deren Salzen in der Medizin ist seit langem bekannt. Als Beispiele seien genannt:
 Komplexbildner als Stabilisatoren pharmazeutischer Präparate, Komplexe und deren Salze als Hilfsmittel zur Verabreichung schlecht löslicher Ionen (z.B. Eisen), Komplexbildner und Komplexe (bevorzugt Calcium- oder Zink-), gegebenenfalls als Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, als Antidots zur Entgiftung bei versehentlicher Inkorporation von Schwermetallen oder deren radioaktiven Isotopen und Komplexbildner als Hilfsmittel in der Nuklearmedizin unter Verwendung radioaktiver Isotope wie ^{99m}Tc für die Szintigraphie sind bekannt.

In den Patentschriften EP71564, EP 130934 und DE-OS 3401052 sind neuerdings Komplexe und Komplexsalze als Diagnostika, vorwiegend als NMR-Diagnostika, vorgestellt werden.

- 15 Diese Komplexe und Komplexsalze sind recht gut verträglich und gewährleisten eine weitestgehende vollständige Ausscheidung der Ionen. Sie erfüllen jedoch noch nicht optimal alle die relative Wirksamkeit eines NMR-Kontrastmittels bestimmenden Kriterien, von denen vor allem zu nennen sind:
 eine starke NMR-Aktivität (Relaxivität), so daß das Kontrastmittel in möglichst geringen Konzentrationen die Relaxationszeiten der Protonen im Gewebewasser und anderer für die NMR relevanter Kerne (wie Phosphor, Fluor, Natrium) in vivo erniedrigt und damit die Lokalisation von Tumoren durch Erhöhung der Signalintensität des mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltenen Bildes ermöglicht; eine möglichst selektive Anreicherung und/oder Retention des Kontrastmittels am Zielorgan bzw. cancerösem Gewebe; ausreichende Wassertöslichkeit; hohe Wirksamkeit; gute Verträglichkeit; gute chemische und biochemische Stabilität.

- 20 25 Für die Bildgebung relevant sind dabei vor allem die beiden erstgenannten Punkte. Da die Relaxationszeiten zwischen den Geweben sich meistens nur um den Faktor 2-3 unterscheiden (T.E. Budinger und P.C. Lauterbur, Science 226, pp 288-298, 1984; J.M.S. Hutchinson und F.W. Smith in Nuclear Magnetic Resonance Imaging Edit. C.L. Partain et al., pp 231-249, Saunders, New York 1983) und die Komplexe und Komplexsalze der genannten Patentschriften im allgemeinen mit dem Nachteil behaftet sind, daß sie sich nur relativ unspezifisch im Extrazellulärraum verteilen und daher nicht immer für eine Erkennung pathologisch veränderter Gewebe taugen, besteht ein Bedarf nach vor allem selektiv-bindenden, tumorspezifischen Verbindungen, die sich in der Diagnostik verwenden lassen.

- 30 35 Es ist nun seit einigen Jahren bekannt, daß sich Porphyrinderivate selektiv in menschlichen und tierischen Tumoren anreichern (D. Kessel und T.-H. Chou, Cancer Res. 43, pp 1994-1999, 1983, P. Hambricht, Bioinorg. Chem. 5, pp 87-92, 1975; R. Lipson et al., Cancer 20, pp. 2250-2257, 1967; D. Sanderson et al., Cancer 30, pp. 1368-1372, 1972). Erste Ansätze, diese Verbindungsklasse auch als Diagnostika einzusetzen sind ebenfalls beschrieben worden (J. Winkelmann et al., Cancer Research 27, pp. 2060-2064, 1967; N. J. Patronas et al., Cancer Treatment Reports 70, pp. 391-395, 1986). Bei diesen Verbindungen hat sich als paramagnetisches Metall nur das Mangan(III)-Ion als geeignet erwiesen.

- 40 45 Die bisher beschriebenen Verbindungen sind jedoch weit davon entfernt die oben genannten Kriterien zufriedenstellend zu erfüllen; besondere Aufmerksamkeit verlangt immer noch ihre mangelnde Anreicherung in den Zielorganen. Eine Verbesserung dieser Eigenschaft sollte gleichzeitig die bestehenden Probleme mit der Toxizität und Verträglichkeit der vorbekannten Verbindungen reduzieren helfen.

- Für das Tumor Imaging mit Radioisotopen sind neuerdings Derivate des Deuteroporphyrins vorgeschlagen worden, die als zusätzliche komplexbildende Gruppen Polyaminopolycarbonsäuren über Ethylenglycolbrücken an das Porphyringerüst gebunden enthalten (Photochemistry and Photobiology Vol. 46, pp 783-788 (1987)). Solche Porphyrinester sind jedoch für eine parenterale Anwendung am Patienten -insbesondere für die NMR-Diagnostik - wenig geeignet, da die daraus erhältlichen Injektionslösungen wegen hydrolytischer Spaltungen weder hitzesterilisierbar noch über einen ausreichenden Zeitraum lagerfähig sind.

- 50 Es besteht daher weiterhin für vielfältige Zweck ein Bedarf an stabilen, gut löslichen, aber auch besser verträglichen, selektiver bindenden, gut zugänglichen, über eine größere chemische Variationsbreite der Substituenten (die z.B. den Einbau anderer Metalle als Mangan bzw. mehrerer, auch unterschiedlicher, Metalle ermöglicht und damit gleichzeitig auch zu einer Steuerung der Eigenschaften und Anwendungen

der Verbindungen führt) verfügenden Komplexverbindungen, die für die Diagnostik und/oder auch Therapie von Tumoren geeignet sind.

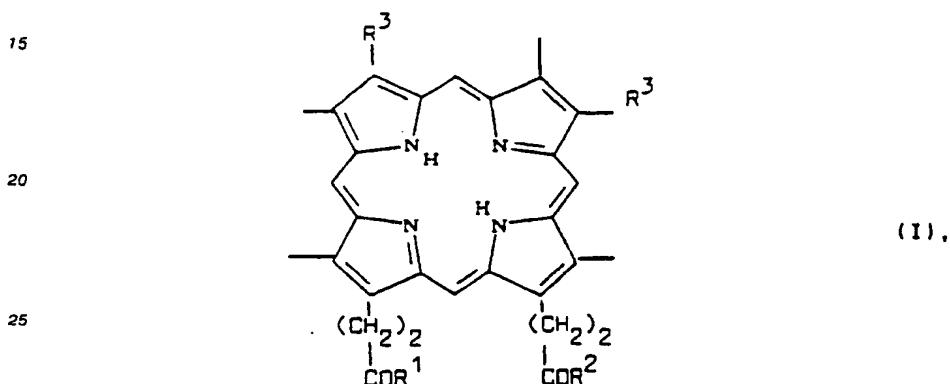
Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, diese Verbindungen und pharmazeutischen Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen.

5 Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Porphyrin-Komplexverbindungen, bestehend aus mindestens einem Porphyrinliganden, gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 5, 13, 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR-

10 Röntgen-, Photo- und Radio-Diagnostika sowie Photo- und Radio-Therapeutika eignen.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen weisen als Porphyrinliganden Verbindungen der allgemeinen Formel I auf



30 worin

R¹ und R² unabhängig voneinander für die OH- oder (NH)_x-[Q-(NH)_y]_w-W-Gruppe, wobei

X und y die Ziffern 0, 1 oder 2,

w die Ziffern 0 oder 1,

Q eine C₀-C₂₀-Alkylengruppe,

35 W ein Wasserstoffatom oder die Gruppierung V-K bedeuten, wobei

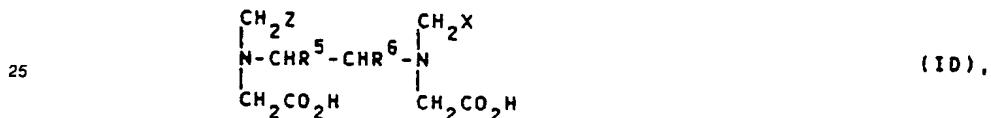
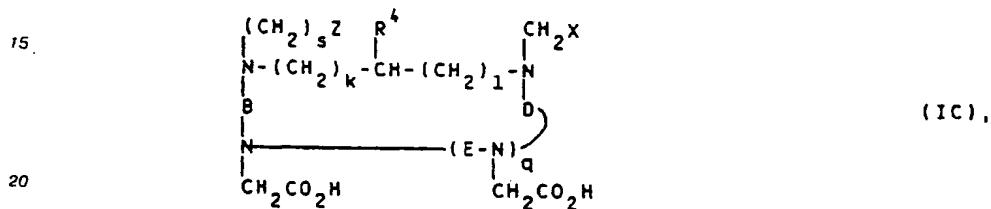
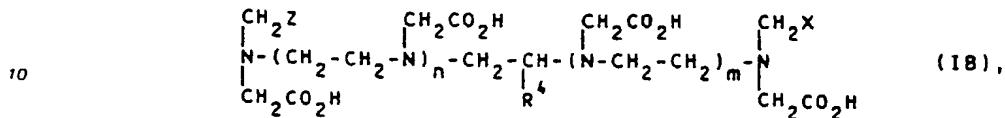
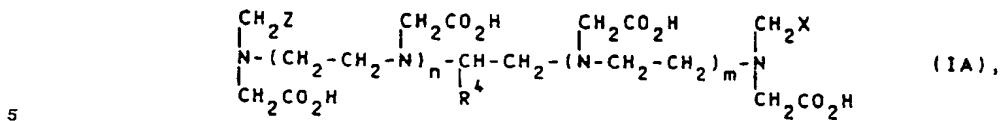
V eine gegebenenfalls Imino-, Polyethylenoxy-, Phenyleneoxy-, Phenylenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel-und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder NHK-gruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₀-C₂₀-Alkylengruppe,

40 K ein Wasserstoffatom oder ein Komplexbildner der allgemeinen Formeln IA, IB, IC oder ID

45

50

55



- bedeuten,
- 30 mit der Maßgabe, daß entweder Z oder R⁴ an V gebunden ist, wobei n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben, k für die Ziffern 1, 2, 3, 4 oder 5, l für die Ziffern 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, q für die Ziffern 0, 1 oder 2, s für die Ziffern 0 oder 1, B, D und E, die gleich oder verschieden sind, jeweils für die Gruppe



- mit
- R⁷ in der Bedeutung von Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Sauerstoff- und/oder Stickstoffatom(e) enthaltenden gegebenenfalls durch Hydroxy-und/oder Aminogruppe(n) substituierten geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₂₀-Alkylgruppe,
- 45 u in der Bedeutung der Ziffern 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,
- v in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1,
- wobei B, D und E jeweils mindestens 2 und maximal 5 Kohlenstoffatome enthalten,
- 50 Z für den Rest -CO₂H oder die Gruppe
- O
- C - ,
- X für den Rest -CO₂H oder
- O
- C - " mit
- 55 " in der Bedeutung eines weiteren Porphyrinliganden der allgemeinen Formel I, wobei der in R¹ und R² enthaltene Rest W hier für eine direkte Bindung steht,
- R⁴ für eine direkte Bindung oder ein Wasserstoffatom,

R^5 und R^6 gemeinsam für eine gegebenenfalls durch 1-2 Hydroxy- oder 1-3 C₁-C₄-Alkylgruppen substituierte Dimethylen- oder Trimethylen-methingruppe (falls Z für den Rest -CO₂H steht) bzw. gemeinsam für eine gegebenenfalls durch 1-2 Hydroxy- oder 1-3 C₁-C₄-Alkylgruppen substituierte Trimethylen- oder Tetraamethylengruppe (falls Z für die Gruppe

- 5 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ steht).
- stehen,
- mit der Maßgabe, daß nicht gleichzeitig x und w für die Ziffer 0 und V für eine C₀-Alkylenkette stehen und daß Z nur dann für die Gruppe
- 10 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ steht, wenn R⁴ gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeutet, und daß Z nur dann für den rest -CO₂H steht, wenn R⁴ gleichzeitig eine direkte Bindung und s die Ziffer 1 bedeuten,
- R³ für den Rest -CH(R')CH₃ oder -CH₂CH₂R'
- stehen, mit der Maßgabe, daß R¹ und R² nicht gleichzeitig für die Hydroxygruppe stehen und daß
- 15 gewünschtenfalls ein Teil der CO₂H- Gruppen als Ester und/oder Amid sowie die in 3- und/oder 8-Stellung vorhandene Hydroxygruppe gewünschtenfalls als Ether oder Ester vorliegt.

Unter einer C₀-Alkylengruppe ist eine direkt Bindung zu verstehen.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen umfassen insgesamt vier Gruppen von Verbindungen: a) Verbindungen, die kein Metallion enthalten; b) Verbindungen, die ein Metallion im Porphyrin-Liganden enthalten; c) Verbindungen, die mindestens ein Metallion im Komplexbildner-Rest K enthalten; und d) Verbindungen, die sowohl Metallionen im Porphyrinliganden als auch im Komplexbildner-Rest K gebunden enthalten, wobei die Metallionen unterschiedlich sein können.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der Photo-Diagnostik und -Therapie werden bevorzugt Komplexverbindungen, die kein Metallion enthalten, eingesetzt.

25 Sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so müssen paramagnetische Metallionen im Komplex vorhanden sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Mangan(II)-, Mangan(III)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres hohen magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III), Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)- und Eisen(III)-ion.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der Nuklearmedizin müssen die Metallionen radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Strontium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium, Thallium and Iridium.

35 Es ist auch möglich, daß das radioaktive Isotop vom Porphyrinliganden komplexiert wird (Fall b) siehe oben), vom Komplexbildner-Rest K (Fall c) oder daß es vom Komplexbildner-Rest K chelatisiert wird während gleichzeitig der Porphyrinligand ein anderes Metallion, zum Beispiel Mangan(III), enthält (Fall d). Sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so muß sich zumindest ein Metallion im Komplex von einem Element höherer Ordnungszahl ableiten, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Zentralionen von Elementen der Ordnungszahlen zwischen 21-29, 42, 44, 57-83 enthalten, geeignet sind; dies sind beispielsweise das Lanthan(III)-ion und die oben genannten Ionen der Lanthanidenreihe.

45 Ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen, den Komplexbildner-Rest K enthaltenden Metallkomplexe ist, daß bei diesen der vom Metallion bewirkte diagnostische bzw. therapeutischer Effekt durch den Einbau eines weiteren Metallions verstärkt werden kann, bzw. durch den Einbau eines anderen, vom ersten unterschiedlichen Metallions, insbesondere die physikalischen Eigenschaften durch eine Verstärkung der magnetischen Effekte und/oder der Röntgenstrahl-Absorption der Komplexverbindungen verbessert werden können.

50 Überraschend ist hierbei, daß die wesentlichen, die Wirksamkeit dieser pharmazeutischen Mittel bestimmenden Eigenschaften, wie zum Beispiel vor allem die hohe Selektivität und Anreicherung der Komplexe, erhalten bleiben oder verbessert werden.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Komplexverbindungen können Überraschenderweise nicht nur Tumorgewebe und einzelne Organe, wie zum Beispiel Leber und Nieren, sondern auch Blutgefäße ohne 55 Anwendung spezieller Puls-Sequenzen in-vivo dargestellt werden, womit sie unter anderem als Perfusionsagentien Verwendung finden können.

Als Beispiel für die im Porphyringerüst gebundenen Ionen seien die Metalle Aluminium, Mangan, Eisen, Cobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Gallium, Technetium, Indium, Zinn und Thallium genannt. Bevorzugt sind die

Metalle Aluminium, Cobalt, Zink, Gallium, Technetium, Indium, Zinn und insbesondere Mangan.

Als Beispiele für die ans Porphyringerüst gebundenen Ionen seien die Übergangsmetalle, die Seltenen Erden und Bor genannt.

Die für V und Q stehende Alkylengruppe bzw. die für R⁷ stehende Alkylgruppe kann geradkettig, verzweigt, cyclisch, aliphatisch, aromatisch oder arylaliphatisch sein, bis zu 20 Kohlenstoffatome aufweisen und - im Falle von V - gegebenenfalls -NH-, -O-, -S-, -N-, -CO-O-, -O-CO-, (O-CH₂CH₂-)poly, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-NH-, -C₆H₄-NH-, -C₆H₄-O-, -C₆H₄- enthalten, Strukturen wie z.B. -CO-CH-(NH₂)-CH₂NH-, -S-(CH₂)₂-NH- aufweisen oder durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/ oder -NHK- Gruppen substituiert sein. Bevorzugt sind die geradketigen Mono-bis Decamethylengruppen sowie C₁-C₄-Alkylenphenylgruppen.

Zur Verdeutlichung seien folgende Alkylengruppen beispielhaft genannt:

-(CH₂)₂NH-; -CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -C(=NH)-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₄-NH-CO-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₄-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₃-O-C₆H₄-CH₂-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₃-O-CH₂-; -CH₂-CO-NH-NH-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₂-; -CH₂-CO-NH(CH₂)₁₀-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₂-S-; -(CH₂)₄-NH-CO-(CH₂)₈-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₃-NH-; -(CH₂)₃-NH-; -(CH₂)NH-C(=S)-NH-C₆H₄-CH₂-; -CO-CH(NHK)-C₆H₂-NHK-; -CH(CH₃)-S-(CH₂)₂-NH-; -(CH₂)₂NH-CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₄OCH₂.

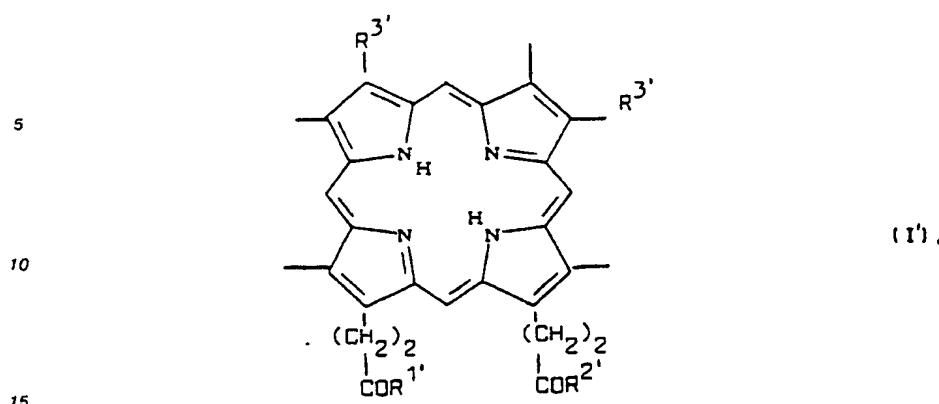
Als Beispiele für die Komplexbildner-Reste K seien diejenigen der Ethylen diamintetraessigsäure, Diethylentriaminpentaessigsäure, trans-1,2-Cyclohexandiamintetraessigsäure, 1,4,7,10-Tetraazacyclododecanetetraessigsäure, 1,4,7-Triazacyclonanonanetriessigsäure, 1,4,8,11-Tetraazatetradecantetraessigsäure und 1,5,9-Triazacyclododecanetriessigsäure genannt, die über (jeweils in K enthaltend) ein Kohlenstoffatom oder eine Carbonylgruppe an die jeweiligen Porphyrinderivate gebunden sind. Gewünschtenfalls kann ein Teil der Carbonsäuren als Ester und/oder Amid vorliegen.

Die in R³ enthaltenen Hydroxygruppen können gewünschtenfalls in veretherter oder veresteter Form vorliegen, wobei als Alkylsubstituent Kohlenwasserstoffe mit 1-6, vorzugsweise 1-4 C-Atomen, wie zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-, sec- oder tert.-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl-, Cyclohexyl- und Phenylreste in Betracht kommen.

Als Acylsubstituent kommen solche mit 1-10 C-Atomen, z.B. der Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Valenyl-, Benzoyl-, Trifluoracetyl-, Mono-, Di- und Trichloracetyl- und Nicotinylrest in frage, wobei der Acetyl- und Benzoylrest bevorzugt sind.

Die restlichen aciden Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das/die Metallion(en) substituiert worden sind, können gegebenenfalls durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt bzw. die entsprechenden Säuregruppen ganz oder teilweise in Ester (vorzugsweise solche mit 1 bis 7 C-Atomen) oder Amide (deren Stickstoffatom durch einen oder zwei Kohlenstoffrest(e) - die gerad- oder verzweigtkettig, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- oder C₁-C₄-Alkoxygruppen substituiert sein könnenb - mit bis zu 10 C-Atomen substituiert sein kann) überführt sein. Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,NDimethylglucamin und insbesondere N-Methyl-glucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Die Herstellung der erfahrungsgemäßen Komplexverbindungen erfolgt dadurch, daß man in Porphyrinen der allgemeinen Formel I



- worin
 R¹, und R² jeweils für die OH- oder O-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe und
 R³ für den Rest -CH(U)CH₃ oder -CH₂CH₂-U mit U in der Bedeutung einer OH- oder O-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe
 20 oder eines Nucleofugs NF
 stehen
 in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls wiederholt, mit Verbindungen der allgemeinen Formel II
 Y-(NH)_x[Q-(NH)_y]_w-V'-H (II),
 worinj
 25 Y für ein Wasserstoffatom, für Nf oder eine Schutzgruppe und
 V' für V (falls V² für eine C₀-Alkenkette steht, siehe unten) oder zusammen mit V² (siehe unten) für V steht,
 umsetzt und anschließend, gegebenenfalls nach Abspaltung der Schutzgruppen, gewünschtenfalls
 a) die pyrrolischen NH's durch das gewünschte Metallatom substituiert, gegebenenfalls noch vorhandene Schutzgruppen entfernt und anschließend gewünschtenfalls den Rest V²-K, worin V² für V oder für eine aktivierte Form von V (falls V' für eine C₀-Alkenkette steht) oder zusammen mit V¹ für V steht, einführt und danach gewünschtenfalls mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt oder
 30 b) den Substituenten V²-K, worin V² für V oder für eine aktivierte Form von V (falls V' für eine C₀-Alkenkette steht) oder zusammen mit V¹ für V steht, einführt, gewünschtenfalls mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt und anschließend gewünschtenfalls die pyrrolischen NH's durch ein Metallatom substituiert oder
 35 c) den Substituenten V²-K worin V² für V oder für eine aktivierte Form von V (falls V' für eine C₀-Alkenkette steht) oder zusammen mit V¹ für V steht, einführt, die pyrrolischen NH's gewünschtenfalls durch ein Metallatom substituiert und anschließend gewünschtenfalls mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt, wobei zur Herstellung von zwei Porphyrin-Ringen enthaltenden Komplexverbindungen 2 Mole des nach Umsetzung von I mit II erhaltenen Porphyrins mit einem Komplexbildner K, der zwei V²-Reste enthält, umgesetzt werden, und gegebenenfalls anschließend in den nach a), b) oder c) erhaltenen Komplexverbindungen nach vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert bzw. die entsprechenden Säuregruppen ganz oder teilweise in Ester und/oder Amide und/oder vorhandene Hydroxygruppen in Ether oder Ester überführt.
 40 V' und V² ergeben zusammen den Rest V, wobei sowohl V' als auch V² für eine C₀-Alkenkette stehen kann.
 45 V' und V² ergeben zusammen den Rest V, wobei sowohl V' als auch V² für eine C₀-Alkenkette stehen kann.
 50 Geeignete Schutzgruppen sind z.B. der Carbobenzoxy- und der t-Butoxycarbonylrest. Als Nucleofug können z.B. Cl-, Br-, CH₃C₆H₄SO₃-, CH₃SO₃- oder der N-oxysuccinimid-Rest dienen.
 Die Funktionalisierung der C-13- und/oder C-17-Propionsäureseitenketten zu aminoalkylen-substituierten Porphyrin-C-13 und/oder C-17-amidderivaten (die als Edukte für Porphyrinkomplexe, die den Komplexbildner-Rest K enthalten, dienen können) erfolgt durch Umsetzung der gewünschten Propionsäureketten-tragenden Porphyrine (gegebenenfalls in Form aktivierter Porphyrinsäurederivate wie z.B. Ester, Anhydrid oder Säurechlorid) mit gegebenenfalls substituierten Hydrazinen oder mit endständigen (gegebenenfalls weitere, ebenfalls geschützte Aminogruppen enthaltend) Alkyldiaminen, von denen eine Aminogruppe z.B. in Form des Carbobenzoxy- oder t-Butoxycarbonylrestes geschützt ist. Die Entfernung

der Schutzgruppen erfolgt anschließend nach literaturbekannten Methoden, zum Beispiel durch Hydrierung oder Behandlung mit Trifluoressigsäure bzw. mit Salzsäure/Eisessig. Man kann die gewünschte Alkylenkette V auch stufenweise in das Porphyringerüst einbauen, so z.B. zunächst durch eine Amidierungsreaktion mit einem partiell geschützten Diamin, Abspaltung der Schutzgruppe und Umsetzung mit einer nucleofuge Gruppe enthaltenden weiteren Verbindung der allgemeinen Formel II, z.B. mit einer Di-t-butoxycarbonylgeschützten 2,3-Diamino-Propionsäure, deren Säuregruppe in Form des Hydroxysuccinimidesters aktiviert ist.

Bei der Funktionalisierung der C-13-Propionsäureseitenkette entsteht jeweils auch die entsprechende isomere C-17-Verbindung mit.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen, in den Positionen 3 und 8 funktionalisierten Porphyrinverbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise zunächst durch Überführung der entsprechenden Hydroxyverbindungen in Verbindungen der allgemeinen Formel I', in denen U für ein Nucleofug wie z.B. Br steht. Anschließende Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel II, z.B. geschützten Mono-, Diaminen oder auch Mercaptoalkylaminen ergibt die für die Einführung des Komplexbildner-Restes K geeigneten Porphyrin-Komplexe.

Zur Einführung des Komplexbildner-Restes K werden die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise mit isothiocyanatobenzyl-substituierten Komplexbildnern umgesetzt (O. Gansow et al., Inorg. Chem. 25, 2772, 1986), amidiert, hydraziniert (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VIII/3 Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1952), 654 und 676), acyliert (J. March, Advanced Organic Chemistry, McGraw-Hill, 2nd ed., (1977) 377-382) und/oder alkyliert (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VI/3 Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965), 187).

Als Substrat zur Einführung der Einheiten V²-K dienen Verbindungen der allgemeinen Formeln I'A, I'B, I'C, I'D, I''AB, I''C und I''D

25

30

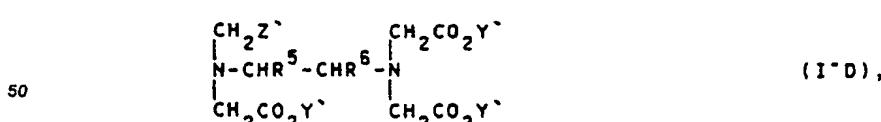
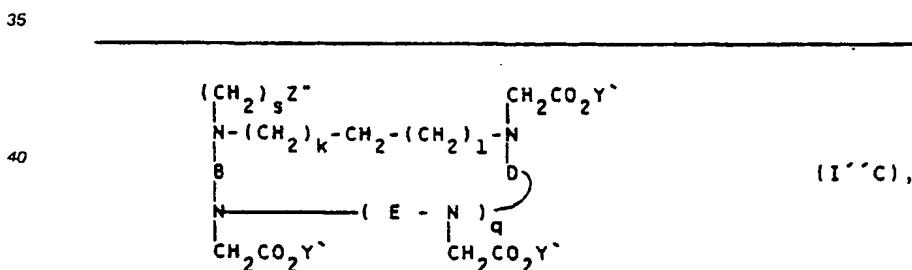
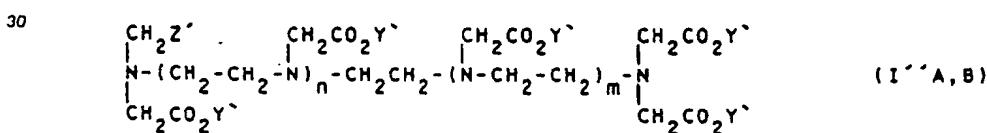
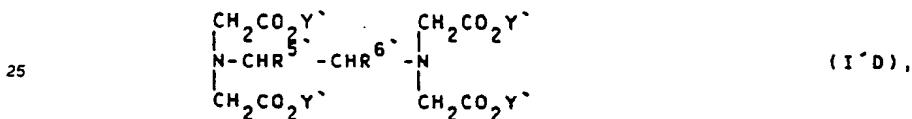
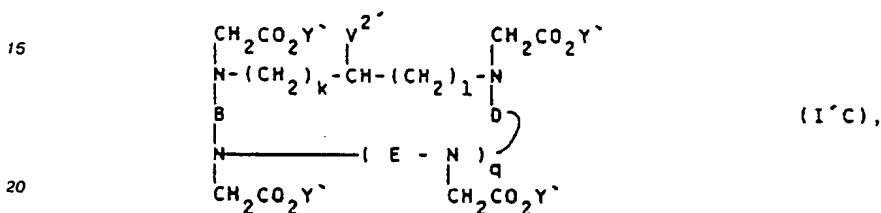
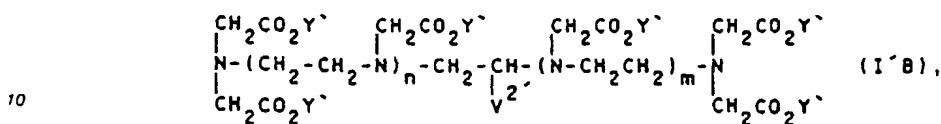
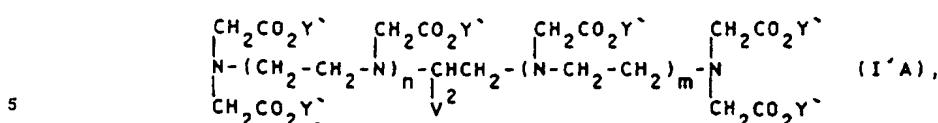
35

40

45

50

55



55

warin V^2 für einen in V^2 umzuwandelnden Substituenten, R^5 und R^6 für R^5 und R^6 , die den Substituenten V^2 enthalten, Y' für ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe, Z' für eine aktivierte Carboxylgruppe und Z'' für Z' oder im Falle von $s = 0$ für Wasserstoff stehen.

Im letztgenannten Fall ($\text{I}''\text{C}$ mit $s = 0$ und $Z'' = \text{H}$) werden die Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{I}'\text{C}$ mit aktivierten Porphyrinsäurederivaten umgesetzt.

Als Beispiel für eine aktivierte Carboxylgruppe seien Anhydrid (dieses kann auch mit der benachbarten Säuregruppe des gleichen Moleküls gebildet sein), p-Nitrophenylsäureester und Säurechlorid genannt.

Als Säureschutzgruppen Y' kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis-(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie Trialkylsilylgruppen in Frage.

Die Abspaltung der Schutzgruppen Y' erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 °C bis 50 °C oder im Fall von tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Die zur Einführung der Komplexbildner-Einheiten vorgenommene Alkylierung bzw. Acylierung wird mit Reagenzien durchgeführt, die den gewünschten K-V-Substituenten (gebunden an eine Fluchtgruppe) enthalten oder aus denen der gewünschte Substituent, gegebenenfalls nach Modifikation durch Folgereaktion(en), durch die Reaktion generiert wird. Als Beispiele für die erstgenannten seien Halogenide, Mesylate, Tosylate und Anhydride genannt. Zur zweiten Gruppe gehören zum Beispiel Oxirane, Thiirane, Azirane, α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen oder deren Vinylöge, Aldehyde, Ketone, Isothiocyanate und Isocyanate.

Als Beispiele für Folgereaktionen seien Hydrierungen, Veresterungen, Oxidationen, Veretherungen und Alkylierungen genannt, die nach dem Fachmann bekannten Literaturverfahren durchgeführt werden.

Auf diese Weise werden Porphyrinkomplexe erhalten, die außer einem Metall im Porphyrin-Ringsystem weitere (gleich- oder verschiedenartige) Metalle über die Komplexbildner K in der schwer hydrolysierbaren peripheren Seitenketten stabil binden können.

Sollen Verbindungen mit zwei Porphyrinringen im Molekül synthetisiert werden, so wird entweder ein Porphyrin der allgemeinen Formel I, worin W für ein Wasserstoffatom steht mit einer gegebenenfalls aktivierten Säuregruppe eines K-enthaltenden Porphyrins umgesetzt oder es werden 2 Mole eines den Rest (NH)_x-[Q-(NH)_y-V'-H enthaltenden Porphyrins der allgemeinen Formel I mit einem bifunktionalisierten Substrat der allgemeinen Formel I'A,B, I'C oder I'D (z.B. Bisanhydrid) umgesetzt.

Die als Edukte benötigten Verbindungen I' sind bekannt (Z.B. Europäische Patentanmeldung Publikations Nr. 0154788) oder können aus den entsprechenden Polyaminen (wobei vorhandene funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind) durch Alkylierung mit einem Ester der allgemeinen Formel III HalCH₂COOY' (III).

worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht, hergestellt werden.

Die Umsetzung erfolgt in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart eines Säurefängers, wie zum Beispiel tertiäres Amin (zum Beispiel Triäthylamin, Trimethylamin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]-nonen-5(DBN), 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]-undecen-5 (DBU), Alkali-, Erdalkalcarbonat oder -hydrogencarbonat (zum Beispiel Natrium-, Magnesium-, Calcium-, Barium-, Kalium- carbonat und -hydrogen-carbonat) bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, vorzugsweise zwischen 0 °C und 50 °C.

Die Herstellung der aktivierten Carboxylderivate I'A,B, I'C oder I'D (z.B. gemischtes Anhydrid, N-Hydroxysuccinimidester, Acylimidazole, Trimethylsilylester) erfolgt nach literaturbekannten Methoden [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E 5(1985), 633; Org. React. 12,157(1962)] oder wird im experimentellen Teil beschrieben.

Die für die Herstellung der Polyamin-polysäuren der allgemeinen Formel I'A als Edukte benötigten entsprechenden Polyamine werden analog literaturbekannten Methoden (zum Beispiel Canad. Patent No. 1 178 951, Eur. I. Med. Chem.-Chim.Ther. 1985, 20,509 und 1986, 21,333) hergestellt, indem man von Aminosäuren ausgeht, die in gegebenenfalls ethylenaminsubstuierte Amide (zum Beispiel mit N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäurebenzylester) überführt und anschließend (gegebenenfalls nach Abspalten der Schutzgruppen) zu den gewünschten Aminen (vorzugsweise mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid) reduziert werden.

Will man die Polyamin-Edukte für die Verbindungen der allgemeinen Formel I'B synthetisieren, so ist es notwendig, vor der Reduktion ein derartiges Amid durch Umsetzung mit zum Beispiel Ethyloxamat in einem polaren Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Dimethoxyethan bei einer Temperatur zwischen 50 °C und 250 °C, vorzugsweise 70 °C bis 150 °C (gegebenenfalls in einem Druckbehälter) an der α-Aminogruppe zu substituieren, so daß man ein 3-Aza-2-oxo-glutarsäurediamid-Derivat als Zwischenprodukt erhält.

Die Herstellung der als Edukte für I'C bzw. I'C benötigten cyclischen Polyamine erfolgt durch Cyclisierung zweier Reaktanten, von denen (im Falle der Synthese von I'C) der eine V²-substituiert ist.

Die Cyclisierung wird nach literaturbekannten Methoden, zum Beispiel Org. Synth. 58,86 (1978), Macrocyclic Polyether Syntheses, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, Coord. Chem. Rev. 3,3 (1968), Ann. Chem. 1976, 916, durchgeführt: einer der beiden Reaktanten trägt am Kettenende zwei

Fluchtgruppen, der andere zwei Stickstoffatome, die nukleophil diese Fluchtgruppen verdrängen. Als Beispiel seien genannt die Umsetzung von endständigen, gegebenenfalls ein oder zwei Stickstoffatom(e) enthaltenden, Dibrom-, Dimesyloxy-, Ditosyloxy- oder Dialkoxycarbonylalkylenverbindungen mit endständigen, gegebenenfalls ein oder zwei zusätzliche Stickstoffatom(e) in der Alkylenkette enthalt den Diazalkylenverbindungen, von denen (im Falle der Synthese von ^{13}C) einer der beiden Reaktanten V^2 -substituiert ist.

Die Stickstoffatome sind gegebenenfalls geschützt, zum Beispiel als Tosylate, und werden vor der nachfolgenden Alkylierungsreaktion nach literaturbekannten Verfahren freigesetzt.

Werden Diester in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt, so müssen die so erhaltenen Diketoverbindungen nach dem Fachmann bekannten Verfahren, zum Beispiel mit Diboran, reduziert werden.

Als Substituenten V^2 , der in V^2 überführt werden kann, sind unter anderem Hydroxy- und Nitrobenzyl-, Hydroxy- und Carboxyalkyl- sowie Thioalkylreste mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen geeignet. Sie werden nach dem Fachmann bekannten Literaturverfahren (Chem. Pharm. Bull. 33,674 (1985), Compendium of Org. Synthesis Vol. 1-5, Wiley and Sons, Inc., Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VIII,

15 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, J. Biochem. 92, 1413, 1982) in die gewünschten Substituenten (zum Beispiel mit der Amino-, Hydrazino-, Hydrazinocarbonyl-, Epoxid-, Anhydrid-, Halogeno-, Halogenocarbonyl-, Mercapto-, Isothiocyanatgruppe als funktioneller Gruppe) umgewandelt, wobei im Falle des Nitrobenzylrestes zunächst eine katalytische Hydrierung (zum Beispiel nach P.N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press 1967) zum Aminobenzylderivat vorgenommen werden muß.

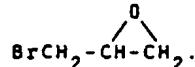
20 Beispiele für die Umwandlung von an aromatische oder aliphatische Reste gebundenen Hydroxy- oder Aminogruppen sind die in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines Säurefängers wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumhydrid oder Alkali- oder Erdalkalcarbonaten wie zum Beispiel Natrium-, Magnesium-, Kalium-, Calciumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch

25 zwischen 20 °C und 60 °C, durchgeführten Umsetzungen mit einem Substrat der allgemeinen Formel IV
Nf-L-Fu (IV),

worin Nf für ein Nucleofug wie z.B. Cl, Br, J, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$, oder CF_3SO_3 , L für einen aliphatischen, aromatischen, arylaliphatischen, verzweigten, geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und Fu für die gewünschte endständige funktionelle Gruppe, gegebenenfalls in geschützter Form, stehen (DE-OS 34 17 413).

Als Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel IV seien genannt $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^{\text{t}}\text{Bu}$, $\text{ClCH}_2\text{CONHNH}_2$, $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, BrCH_2COBr , $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{BrCH}_2\text{CONHNH}_2$,

35



40 Umwandlungen von Carboxy-Gruppen können zum Beispiel nach der Carbodiimid-Methode (Fieser, Reagents for Organic Syntheses 10,142), über ein gemischtes Anhydrid [Org. Prep. Proc. Int. 7,215(1975)] oder über einen aktivierten Ester (Adv. Org. Chem. Part B, 472) durchgeführt werden.

Die Herstellung der als Ausgangssubstanzen für die Cyclisierung benötigten Amine erfolgt analog literaturbekannten Methoden.

45 Ausgehend von einer N-geschützten Aminosäure erhält man durch Umsetzung mit einem partiell geschützten Diamin (zum Beispiel nach der Carbodiimidmethode), Abspaltung der Schutzgruppen und Diboranreduktion ein Triamin.

Die Umsetzung eines aus Aminosäuren erhältlichen Diamins (Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 21,333 (1986)) mit der doppelten molaren Menge einer N-geschützten ω -Aminosäure liefert ein Tetramin nach geeigneter Aufarbeitung.

50 In beiden Fällen ist die Anzahl der Kohlenstoffatome zwischen den N-Atomen durch die Art der als Kopplungspartner eingesetzten Diamine bzw. Aminosäuren bestimmbar.

Die Einführung der gewünschten Metalle (z.B. Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Tc, Sn, Sm, Eu, Gd, Tl) in die Porphyrinliganden erfolgt nach literaturbekannten Methoden (The Porphyrins, ed. D. Dolphin, Academic Press, New York 1980, Vol. V, p. 459) durch Erwärmen mit den entsprechenden Metallsalzen, vorzugsweise den Acetaten, gegebenenfalls unter Zusatz von säurepuffernden Mitteln wie Natriumacetat. Als Lösungsmittel sind vor allem polare Solventien, wie zum Beispiel Chloroform, Essigsäure, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Wasser geeignet.

Die Komplexierung sollte möglichst unter Lichtausschluß vorgenommen werden, da ein photochemi-

- scher Abbau der Porphyrine erfolgen kann. Bevorzugte Metalle sind Mangan, Eisen, Technetium, Gallium und Indium. Enthält die erfindungsgemäße Komplexverbindung den Rest K, so kann die Einführung des Porphyrin-Metalls vor oder nach Anknüpfung des Komplexbildner-Restes K sowie auch vor oder nach Chelatisierung dieses Komplexbildners mit einem oder mehreren Metall(en) erfolgen. Dadurch wird eine besonders flexible Vorgehensweise für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht, so daß zum Beispiel Metalle mit geringer Halbwertszeit, zum Beispiel ^{111}In , sei es in den Porphyrinliganden oder in den Komplexbildner, erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden können.
- Die Chelatisierung des Restes K erfolgt in der Weise, wie die in der Patentschrift DE-OS 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 57-83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome der Säuregruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.
- Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.
- Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.
- Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.
- Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den komplexbildenden Liganden in wäßriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.
- Eine andere Möglichkeit, zu neutralen Komplexverbindungen zu kommen, besteht darin, die verbleibenden Säuregruppen im Komplex ganz oder teilweise in zum Beispiel Ester oder Amide zu überführen. Dies kann durch nachträgliche Reaktion am fertigen Komplex geschehen (z.B. durch erschöpfende Umsetzung der freien Carboxy-Gruppen mit Dimethylsulfat) wie auch durch Verwendung eines geeignet derivatisierten Substrats zur Einführung der Komplexbildner-Einheiten K-V² der allgemeinen Formeln I-A, I-B, I-C, I-D, I-AB, I-C, I-D (z.B. 3-Ethoxy-carbonylmethyl-[2-(2,6-dioxomorpholino-ethyl)-3,6-diazaoctandisäure).
- Im Falle der Verwendung von Radioisotope enthaltenden Komplexverbindungen kann deren Herstellung nach den in "Radiotracers for Medical Applications", Volume 1 CRC-Press, Boca Raton, Florida beschriebenen Methoden vorgenommen werden.
- Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegen benenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder, falls erforderliche, Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.
- Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) (zum Beispiel Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (zum Beispiel Lecithine, Tween^(R), Myrij^(R) und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur (zum Beispiel ätherischen Ölen) gemischt.
- Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung

der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 70 µMol/L bis 70 m mol/L in Form seines Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 0,1 µMol bis 1 mMol/kg Körpergewicht dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung

1. für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-83;
2. für die Radiodiagnostik, Radio- und Strahlentherapie in Form ihrer Komplexe mit den Isotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29-32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70 und 77.
3. für die Photodiagnostik und Phototherapie vorzugsweise in Form ihrer metallfreien Porphyrine.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach enteraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu beladen und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in dem Komplexen nicht konvalent gebundenen - an sich giftigen -Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 5 µMol bis 100 µMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 50 µMol bis 100 µMol/kg Körpergewicht, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H. J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida beschrieben.

Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ⁴³Sc, ⁴⁴Sc, ⁵²Fe, ⁵⁵Co, ⁶⁸Ga und ⁸¹Rb verwendet. (W.D. Heis, M.E. Phelps, Position Emission Tomography of Brain, Springer Verlag, Heidelberg, New York 1983).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in der Radioimmuntherapie verwendet werden. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten radioaktiven Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Die Spezifität des erfindungsgemäßen Komplexes ist dabei von entscheidender Bedeutung, da unspezifisch lokalisierte Komplexe zur Zerstörung von gesundem Gewebe führen.

Am Zielort emittiert das wegen seiner zelltötenden Eigenschaften ausgewählte Metallion Strahlen, die die Zellen letal schädigen. Geeignete β-emittierende Ionen sind, zum Beispiel ⁴⁶Sc, ⁴⁷Sc, ⁴⁸Sc, ⁷²Ga und ⁷³Ga. Geeignete geringe Halbwertzeiten aufweisende α-emittierende Ionen sind zum Beispiel ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi und ²¹⁴Bi, wobei ²¹²Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen emittierendes Ion ist ¹⁵⁸Gd, das aus ¹⁵⁷Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann. Ein geeignetes, nach Neutroneneinfang α-Teilchen emittierendes Isotop ist ¹⁰B.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit

einem anderen Protein wie zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung und dem benutzten Metallion.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel werden parenteral, vorzugsweise i.V., appliziert.

Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden zum Beispiel in R.W. Kozak et al. TIBTEC, 5 Oktober 1986, 262, diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind ebenfalls als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sie auch im Vergleich zu den bisher gebräuchlichen jodhaltigen Kontrastmitteln eine für die Diagnostik wesentlich günstigeren Pharmakokinetik erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie weiterhin wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für 10 digitale Subtraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 100 µMol bis 1 mMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 300 µMol bis 800 µMol/kg Körpergewicht, dosiert.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler, Einführung in die Röntgendiagnostik, G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch besonders geeignet für die Photodiagnostik und Phototherapie.

Diese Methodik war bisher mit dem Nachteil behaftet, daß es sehr leicht -verursacht durch eine 20 unspezifische Bindung von Porphyrin - zu einer Schädigung von gesundem Gewebe kommen kann. Durch die hohe Einbaurate der erfindungsgemäßen Verbindungen kann die angewandte Dosis und damit der unerwünschte phototoxische Effekt auf gesundes Gewebe verhindert oder zumindest verringert werden. Eingesetzt werden dabei vorzugsweise metallfreie Porphyrine; sie haben die Eigenschaft bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge von ca. 400 nm zu fluoreszieren und dadurch den Ort des Tumors anzuzeigen. 25 Bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge von ca. 630 nm setzen sie Singlet-Sauerstoff frei, der die Tumorzellen zerstört.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Photodiagnostika bzw. Phototherapeutika in Mengen von 0,1 µMol bis 5 µMol bzw. 1 µMol bis 20 µMol, vorzugsweise 0,5 µMol bis 2,5 µMol bzw. 2,5 µMol bis 10 µMol/kg Körpergewicht dosiert. Sie werden parenteral, vorzugsweise i.v. 30 appliziert.

Details der Anwendung von Porphyrinen als Photodiagnostika und Phototherapeutika werden zum Beispiel in D.A. Cortese et al., Mayo Clin. Proc., 54:635-642, 1979; T.J. Dougherty, Cancer Res., 42:1188, 1982, T.J. Dougherty, Porphyrin Photosensitization, pp. 3-13, New York, Plenum Publishing Corp. 1982; T. J. Dougherty et al., Cancer Res. 38:2628-2635, 1978, diskutiert.

35 Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexverbindungen zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

40 BEISPIEL 1

a) N-(6-tert-Butoxycarbonylamino-hexyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid und

45

b) N,N'-Bis(6-tert-butoxycarbonylamino-hexyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

In 300 ml Dimethylformamid werden 1,80 g (3 mmol) Hematoporphyrin IX, 810 mg (6 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 1,52 g (6 mmol) N-Boc-1,6-diaminohexan Hydrochlorid und 608 mg (6 mmol) Triethylamin gegeben. Unter Rühren und Abdeckung mit Argon wird auf -10 °C gekühlt und mit 1,24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man läßt die Lösung 1 Stunde bei der tiefen Temperatur röhren und dann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Der Verlauf der Umsetzung wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach 3 Tagen sind nur noch Reste vom Ausgangsmaterial vorhanden. Die Lösung wird nun im Ölumpenvakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Aceton gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isopropanol/Methanol (0-100%) in die beiden Titelverbindungen getrennt. Das Diamid wird als erste 55 Verbindung von der Säule eluiert.

a) Ausbeute: 0,78 g (32,6% der Theorie)

5

Analyse:	Ber.:	C 67,82	H 7,59	N 10,54
	Gef.:	C 67,69	H 7,76	N 10,40

b) Ausbeute: 1,68 g (56,3% der Theorie)

10

Analyse:	Ber.:	C 67,58	H 8,30	N 11,26
	Gef.:	C 67,49	H 8,41	N 11,20

15

c) N-(6-Aminohexyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid

In 7 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 490 mg (0,6 mmol) des unter Beispiel 1a hergestellten Monoamids gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Im Dünnschichtchromatogramm war danach kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in destilliertem Wasser auf, unterwirft der Gefriertrocknung und erhält so die Titelverbindung als Trihydrochlorid.

Ausbeute: 450 mg (93,0 % der Theorie)

25

Analyse:	Ber.:	C 57,74	H 6,66	N 10,10	Cl 12,78
	Gef.:	C 57,59	H 6,83	N 9,88	Cl 12,82

30

BEISPIEL 2

35

N,N`-Bis(6-Aminohexyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

In 8 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 500 mg (0,5 mmol) des unter Beispiel 1b hergestellten Diamids gelöst und in Analogie zu der Vorschrift für Beispiel 1c behandelt.

Ausbeute: 400 mg (85% der Theorie)

45

Analyse:	Ber.:	C 58,22	H 7,50	N 11,91	Cl 15,07
	Gef.:	C 57,98	H 7,63	N 11,73	Cl 15,26

50

BEISPIEL 3

55

a) N-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid

b) N,N`-Bis(2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

In 250 ml Dimethylformamid werden 1,20 g (2 mmol) Hematoporphyrin-IX, 540,5 mg (4 mmol) 1-

EP 0 355 041 A2

Hydroxybenzotriazol, 576,9 mg (4 mmol) N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäure-tert-butylester sowie 825,3 mg (4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Man arbeitet dann analog dieser Vorschrift weiter. Das Diamid b) wird als unpolarere Verbindung zuerst eluiert.
457 mg (30,9% der Theorie) der Titelverbindung a)

5

Analyse:	Ber.: Gef.:	C 66,47 C 66,32	H 7,07 H 7,25	N 11,34 N 11,24
----------	----------------	--------------------	------------------	--------------------

10

967,9 mg (54,8% der Theorie) der Titelverbindung b)

15

Analyse:	Ber.: Gef.:	C 65,28 C 65,02	H 7,53 H 7,80	N 12,69 N 12,47
----------	----------------	--------------------	------------------	--------------------

20

c) N-(2-Aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid

In 10 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 741 mg (1 mmol) des unter Beispiel 3a beschriebenen Monoamids gelöst und analog Beispiel 1c umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 647,9 mg (86,6% der Theorie)

25

Analyse:	Ber.: Gef.:	C 57,80 C 57,66	H 6,06 H 6,18	N 11,23 N 11,14	Cl 14,22 Cl 14,34
----------	----------------	--------------------	------------------	--------------------	----------------------

30

BEISPIEL 4

35

N-(2-Aminoethyl)-3,8-bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin-13-amid

40

Analog der Vorschrift für Beispiel 3a und 3c erhält man aus 3,8-Bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin und N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäure-t-butylester und anschließender Abspaltung der Boc-Schutzgruppe die Titelverbindung als Trihydrochlorid.

45

Analyse:	Ber.: Gef.:	C 57,80 C 57,46	H 6,06 H 5,91	N 11,23 N 11,10	Cl 14,22 Cl 14,43
----------	----------------	--------------------	------------------	--------------------	----------------------

50

BEISPIEL 5

N,N'-Bis(2-aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

55

In 12 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 883 mg (1 mmol) der Verbindung nach Beispiel 3b gelöst und analog Beispiel 1c umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so eine Ausbeute von 701 mg (84,8% der Theorie) der Titelverbindung als Tetrahydrochlorid.

Analyse:	Ber.:	C 55,21	H 6,34	N 13,55	Cl 17,15
Gef.:		C 55,06	H 6,48	N 13,44	Cl 17,29

5

Alternative Darstellung:

10

a) N-(2-Benzylloxycarbonylamino-ethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid

15

b) N,N'-Bis(2-benzylloxycarbonylamino-ethyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

In 300 ml Dimethylformamid werden 1,80 g (3 mmol) Hematoporphyrin-IX, 810 mg (6 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 1,38 g (6 mmol) N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäurebenzylester-Hydrochlorid, 608 mg (6 mmol) Triethylamin und 1,24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem

20 Gemisch aus Ethanol mit Ammoniak (25%) im Verhältnis 98/2 in die Komponenten getrennt. Das Diamid wird als erste Verbindung von der Säule eluiert.

a) Ausbeute: 0,52 g (22,4% der Theorie)

25

Analyse:	Ber.:	C 68,20	H 6,50	N 10,84
Gef.:		C 67,97	H 6,72	N 10,69

30

b) Ausbeute: 1,81 g (63% der Theorie)

Analyse:	Ber.:	C 68,19	H 6,57	N 11,78
Gef.:		C 67,85	H 6,78	N 11,61

35

δ) N,N'-Bis(2-aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

40 In 6 ml Trifluoressigsäure werden 599 mg (0,63 mmol) des nach δ) hergestellten Diamids gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in destilliertem Wasser gelöst und an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt wird mit Isopropanol/wäßriger Ammoniaklösung eluiert. Die vereinigten Eluate werden eingeengt, filtriert, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Man erhält 333 mg (77,4 % der Theorie) der Titelverbindung als freies Amin.

50

Analyse:	Ber.:	C 66,84	H 7,38	N 16,41
Gef.:		C 66,93	H 7,30	N 16,25

BEISPIEL 6

N,N'-Bis(2-aminoethyl)-3,8-bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin-13,17-diamid

Analog der Vorschrift für Beispiel 3b und 5 erhält man aus 3,8-Bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin und N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäure-t-butylester und anschließender Abspaltung der Boc-Schutzgruppen die Titelverbindung als Tetrahydrochlorid.

5

Analyse:	Ber.:	C 55,21	H 6,34	N 13,55	Cl 17,15
	Gef.:	C 55,41	H 6,29	N 13,67	Cl 17,03

10

BEISPIEL 7

- a) 5,0 g (35,6 mmol) D,L-2,3-Diaminopropionsäuremonohydrochlorid werden in 27 ml Wasser suspendiert, mit 72 ml tert.-Butanol versetzt und durch Zugabe von 37 ml 0,5 n Natriumcarbonatlösung auf pH 8,5 gestellt. In die klare Lösung tropft man bei pH 8,5 bis 9 gleichzeitig 32 g (142 mmol) Di-tert-butylidicarbonat und 114 ml 0,5 n Natriumcarbonatlösung. Nach Rühren über Nacht extrahiert man erschöpfend mit Hexan, bringt die wäßrige Phase durch Zugabe von 50 g Zitronensäure auf pH 4 und extrahiert sie erschöpfend mit Essigsäureethylester. Man trocknet über Natriumsulfat, engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigsäureethylester/Hexan um. Man erhält 9,0 g (83% der Theorie) D,L-2,3-Bis(tert.-butoxycarbonylamino)propionsäure vom Fp.: 163-164 °C.
- b) 3,04 g (10 mmol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlung auf -12 °C tropft man 1,21 g (12 mmol) Triethylamin und dann 1,66 g (12 mmol) Chlorameisensäureisobutylester unter Argon zu. Nach 20 Minuten nachröhren werden 2,00 g (8,67 mmol) 25 Benzylloxycarbonylaminoethylamin zugesetzt und der Ansatz über Nacht stehen gelassen. Man saugt ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Methylenechlorid gelöst, die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und erneut zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester/Hexan umkristallisiert. Man erhält 3,50 g (84% der Theorie) 2,3-Bis(tert-butoxycarbonylamino)-propionsäure(2-benzylloxycarbonylamino-ethyl)-amid vom Fp.: 152-154 °C.
- c) 2,02 g der unter b) erhaltenen Verbindung werden am Platinoxid-Katalysator drucklos hydriert. Nach dem Absaugen engt man das Filtrat zum ölichen Rückstand ein. Man erhält 1,51 g (100% der Theorie) 30 2,3-Bis(tert-butoxycarbonylamino)propionsäure-(2-aminoethyl)-amid.

35

Analyse:	Ber.:	C 52,01	H 8,73	N 16,17	
	Gef.:	C 51,83	H 8,54	N 15,91	

40
40 amid

d) α) N-[2-[1,2-Bis(tert-butoxycarbonylamino)-ethyl-carbonylamino]-ethyl]-hematoporphyrin-IX-13-

β) N,N'-Bis{2-[1,2-bis(tert-butoxycarbonylamino)-ethyl-carbonylamino]-ethyl}-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

Unter den Bedingungen des Beispiels 1 werden 1,80 g Hematoporphyrin-IX, 810 mg (6 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 2,079 g (6 mmol) der unter c) erhaltenen Verbindung in Gegenwart von 1,24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das so erhaltene Gemisch wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isopropanol/Methanol (0 - 100 %) in die Titelverbindungen getrennt. Das Diamid wird als erste Verbindung von der Säule eluiert. Beide Verbindungen werden als Schaum erhalten.

α) Ausbeute: 901 mg (32,4% der Theorie)

50

Analyse:	Ber.:	C 63,48	H 7,18	N 12,09	O 17,26
	Gef.:	C 63,51	H 7,26	N 12,01	

55

β) Ausbeute: 2,103 g (54,6% der Theorie)

Analyse:	Ber.:	C 59,89	H 7,38	N 15,28	O 17,45
Gef.:		C 59,78	H 7,45	N 15,22	

5

e) N-[2-(1,2-Diamino-ethylcarbonylamino)-ethyl]-hematoporphyrin-IX-13-amid

In Analogie zu Beispiel 1c werden 927 mg (1 mmol) des unter Beispiel d α hergestellten Monoamids in 15 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig gespalten und aufgearbeitet.

Man erhält so 752,3 mg der Titelverbindung (86,2% der Theorie).

10

Analyse:	Ber.:	C 53,67	H 6,24	N 12,84	Cl 16,25	O 11,00
Gef.:		C 53,56	H 6,31	N 12,75	Cl 15,30	

15

BEISPIEL 8

20 N,N'-Bis[2-(1,2-diamino-ethylcarbonylamino)-ethyl]-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

Unter den Bedingungen des Beispiels 1c werden 1,284 g (1 mmol) des unter Beispiel 7d β hergestellten Diamids in 20 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig gespalten und aufgearbeitet.

Man erhält so 919,2 mg der Titelverbindung (85,6% der Theorie).

25

Analyse:	Ber.:	C 49,22	H 6,38	N 15,65	Cl 19,81	O 8,94
Gef.:		C 49,28	H 6,47	N 15,60	Cl 19,75	

30

BEISPIEL 9

35

N-(13-Carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxymethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid

In 50 ml destilliertem Wasser werden 1,50 g (2 mmol) des nach Beispiel 3c hergestellten N-(2-Aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid-Trihydrochlorids gelöst. Durch Zugabe von Natronlauge wird ein pH-Wert von 9 eingestellt. Zu dieser Lösung gibt man bei 0 °C unter Rühren anteilweise 887,4 mg (2,2 mmol) 3-Ethoxycarbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid), wobei man durch Natronlauge den pH-Wert zwischen 8-9 hält. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur bei einem pH-Wert von 10 stehen und reinigt den Komplexbildner durch Chromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Methanol eluiert. Man engt die vereinigten Lösungen zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und unterwirft der Gefriertrocknung. Das Produkt wird als Schaum erhalten.
Ausbeute: 949,3 mg (84,3 % der Theorie)

50

Analyse:	Ber.:	C 53,33	H 5,37	N 11,20	Na 10,21	O 19,89
Gef.:		C 53,21	H 5,47	N 11,26	Na 10,29	

55

BEISPIEL 10

N-(13-Carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxymethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)3,8-bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin-13-amid

In analoger Weise erhält man aus der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung das entsprechende
5 Deutero porphyrin-Derivat.

Analyse:	Ber.:	C 53,33	H 5,37	N 11,20	Na 10,21	O 19,89
	Gef.:	C 53,15	H 5,42	N 11,43	Na 10,52	

10

BEISPIEL 11

15

N-(17-Carboxy-8-oxo-10,13,16-tris(carboxymethyl)-7,10,13,16-tetraazahexadecyl)hematoporphyrin-IX-13-amid

20 Analog zu den Bedingungen des Beispiels 9 werden 806 mg (1 mmol) des nach Beispiel 1c hergestellten Trihydrochlorids mit 443,7 mg (1,1 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid umgesetzt. Man erhält nach Gefriertrocknung die Titelverbindung als Schaum.
Ausbeute: 1,031 g (87,2 % der Theorie)

25

Analyse:	Ber.:	C 54,87	H 5,80	N 10,66	Na 9,72	O 18,95
	Gef.:	C 54,80	H 5,87	N 10,59	Na 9,67	

30

BEISPIEL 12

35 N-{5,6-Bis[9-carboxy-2,5,8-tris-(carboxymethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-4-oxo-3-azahexyl}-hematoporphyrin-IX-13-amid

Unter den Bedingungen des Beispiels 9 werden 872,7 mg (1 mmol) Diamin, hergestellt nach Beispiel 7e in 60 ml destilliertem Wasser mit 887,4 mg (2,2 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid umgesetzt.
40 Aufarbeitung und Reinigung werden ebenfalls wie in Beispiel 11 durchgeführt. Die Titelverbindung wird nach Gefriertrocknung als Schaum erhalten.
Ausbeute: 1,409 g (84,1 % der Theorie)

45

Analyse:	Ber.:	C 48,03	H 4,99	N 11,70	Na 12,35	O 22,92
	Gef.:	C 48,11	H 5,07	N 11,61	Na 12,41	

50

BEISPIEL 13

55 N,N'-Bis{-5,6-bis[9-carboxy-2,5,8-tris-(carboxymethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-4-oxo-3-azahexyl}-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid

In Analogie zu Beispiel 9 werden 1,074 g (1 mmol) des in Beispiel 8 hergestellten Tetraamins in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 1,775 g (4,4 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid umgesetzt.

Aufarbeitung und Reinigung erfolgt ebenfalls wie unter Beispiel 9 beschrieben. Die Titelverbindung wird nach Gefriertrocknung als Schaum erhalten.
Ausbeute: 2.101 g (82,7% der Theorie)

5

Analyse:	Ber.:	C 47,28	H 5,16	N 13,23	Na 14,48	O 19,86
Gef.:		C 47,21	H 5,24	N 13,29	Na 14,42	

10

BEISPIEL 14

- 15 a) Hematoporphyrin-IX-mangan (III)-acetat, Dinatriumsalz

In einem Gemisch aus 45 ml Eisessig und 5 ml destilliertem Wasser werden 328 mg (4 mmol) wasserfreies Natriumacetat, 598,7 mg (1 mmol) Hematoporphyrin-IX und 981 mg (4 mmol) Mangan-(II)-acetat Tetrahydrat gelöst. Man erwärmt unter Rühren auf 50 °C, wobei auf Lichtausschluß geachtet wird.
20 Wenn dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen ist, wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgeschlämmt und alkalisch gestellt. Man zentrifugiert, trennt den Feststoff ab, wäscht mit Wasser nach und entsalzt die vereinigten Lösungen durch Chromatographie an Kieselgel RP 18 (Merck LiChroprep RP 18). Das Produkt wird mit Methanol eluiert. Man engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Wasser auf und unterwirft der Gefriertrocknung.
25 Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.
Ausbeute: 659 mg (87,3% der Theorie)

30

Analyse:	Ber.:	C 57,30	H 4,94	N 7,42	Mn 7,28	Na 6,09	O 16,96
Gef.:		C 57,24	H 5,01	N 7,36	Mn 7,22	Na 6,10	

Der Mangangehalt wird mit dem Plasma Quad der Firma VG (England) bestimmt.

35

- b) Mangan (III)-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat

40

- c) Mangan(III)-[N,N`-bis(2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid]-acetat

45

In einem Gemisch aus 40 ml Wasser und 20 ml Dioxan werden 2,264 g (3 mmol) des unter a) gewonnenen Mangankomplexes gelöst. Man versetzt mit 3 ml 1 molarer wäßriger Salzsäure, engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein, trocknet an der Ölpumpe und nimmt den Rückstand in 300 ml Dimethylformamid auf. Dann versetzt man mit 810 mg (6 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol [Hydrat: 919 mg] und 961,3 mg (6 mmol) N-tert.-Butyloxycarbonyl-ethylendiamin. Man kühlt unter Röhren und Abdeckung mit Argon auf -10 °C und versetzt mit 1,24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid. Man röhrt eine Stunde bei dieser Temperatur und läßt dann auf Raumtemperatur kommen. Der Verlauf der Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 3 Tagen sind nur noch geringe Mengen Ausgangsmaterial erkennbar. Die Lösung wird nun im Ölpumpenvakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Ethanol gelöst und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen. Mit Isopropanol/Methanol (0-100%) werden die Titelverbindungen getrennt. Die jeweiligen Lösungen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingeengt.

50

b) Ausbeute: 264 mg (30,9% der Theorie)

55

Analyse:	Ber.:	C 60,56	H 6,26	N 9,85	Mn 6,44	O 16,88
	Gef.:	C 60,51	H 6,30	N 9,90	Mn 6,39	

5

Der Mangangehalt wurde mit dem Plasma Quad bestimmt.

c) Ausbeute: 568 mg (57,1% der Theorie)

10

Analyse:	Ber.:	C 60,35	H 6,79	N 11,26	Mn 5,52	O 16,08
	Gef.:	C 60,29	H 6,85	N 11,20	Mn 5,47	

15

Der Mangangehalt wurde mit dem Plasma Quad bestimmt.

d) Mangan(III)-[N-(2-aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat

In 30 ml Trifluoressigsäure werden 853 mg (1 mmol) des nach Beispiel 14b erhaltenen Monoamids gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 15 Minuten ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man zieht die Trifluoressigsäure im Vakuum ab, löst den Rückstand in destilliertem Wasser, stellt mit Ammoniak alkalisch, engt im Vakuum zur Trockne ein, löst in Wasser und unterwirft der Gefriertrocknung. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 659,4 mg (87,6% der Theorie)

25

Analyse:	Ber.:	C 60,63	H 6,03	N 11,16	Mn 7,30	O 14,88
	Gef.:	C 60,57	H 6,09	N 11,08	Mn 7,24	

30

Der Mangangehalt wurde mit dem ICP-Gerät bestimmt.

Dieselbe Verbindung wird durch Umsetzung der in Beispiel 3c beschriebenen Verbindung (Monoamin) mit Mangan-II-acetat analog Beispiel 14a erhalten.

35

BEISPIEL 15

40

Mangan(III)-N-(2-aminoethyl)-3,8-bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin-17-amid-acetat

Die Titelverbindung wird durch Umsetzung der in Beispiel 4 beschriebenen Verbindung mit Mangan-II-acetat analog Beispiel 14a erhalten.

45

Analyse:	Ber.:	C 60,63	H 6,03	N 11,16	Mn 7,30	O 14,88
	Gef.:	C 60,78	H 6,01	N 11,41	Mn 7,15	

50

BEISPIEL 16

55

Mangan(III)-[N,N'-bis(2-aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid]-acetat

Analog zu den Bedingungen des Beispiels 14d werden 995 mg (1 mmol) des in Beispiel 14c dargestellten Bisamids mit Trifluoressigsäure gespalten. Man erhält nach Gefriertrocknung die Titelverbin-

dung als Schaum.

Ausbeute: 681 mg (85,7% der Theorie)

5	Analyse:	Ber.:	C 60,45	H 6,47	N 14,10	Mn 6,91	O 12,08
	Gef.:		C 60,52	H 6,51	N 14,06	Mn 6,87	

Der Mangangehalt wird mit dem Plasma Quad bestimmt.

10 Dieselbe Verbindung wird durch Umsetzung der in Beispiel 5 beschriebenen Verbindung mit Mangan-II-acetat analog Beispiel 14a erhalten.

BEISPIEL 17

15

- a) Mangan(III)-[N-(6-tert-butoxycarbonylamino-hexyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat
- 20 b) Mangan(III)-[N,N'-bis(6-tert-butoxycarbonylamino-hexyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid]-acetat

Unter den Bedingungen des Beispiels 14a/b werden 2,264 g (3 mmol) des unter Beispiel 14a hergestellten Hematoporphyrin-IX-mangankomplexes in 300 ml Dimethylformamid mit 919 mg (6 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat, 1,52 g (6 mmol) N-BOC-1,6-Diaminhexan Hydrochlorid, 608 mg (6 mmol) Triethylamin und 1,24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Aufarbeitung und Reinigung entsprechend dem Beispiel 14a/b.

25 a) Ausbeute: 278,2 mg (30,6% der Theorie)

30

Analyse:	Ber.:	C 62,11	H 6,76	N 9,25	Mn 6,04	O 15,84
	Gef.:	C 62,01	H 6,81	N 9,18	Mn 6,00	

Der Mangangehalt wird mit dem Plasma Quad bestimmt.

35 b) Ausbeute: 632,8 mg (60,2% der Theorie)

40

Analyse:	Ber.:	C 61,70	H 7,19	N 10,66	Mn 5,23	O 15,22
	Gef.:	C 61,76	H 7,15	N 10,59	Mn 5,19	

Der Mangangehalt wird mit dem Plasma Quad bestimmt.

45

- c) Mangan(III)-[N-(6-aminohexyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat

Unter den Bedingungen des Beispiels 1c werden 909 mg (1 mmol) des unter Beispiel 17a hergestellten N-BOC-Derivats in 25 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig gespalten und ins Hydrochlorid überführt. Man erhält 738,8 mg der Titerverbindung (87,4% der Theorie).

50

Analyse:	Ber.:	C 59,68	H 6,44	N 9,94	Mn 6,50	Cl 4,19	O 13,25
	Gef.:	C 59,61	H 6,51	N 9,87	Mn 6,47	Cl 4,23	

55

Dieselbe Verbindung wird durch Umsetzung der in Beispiel 1c beschriebenen Verbindung mit Mangan-II-acetat analog Beispiel 14a erhalten.

BEISPIEL 18

- 5 Mangan(III)-[N-(17-carboxy-8-oxo-10,13,16-tris-(carboxymethyl)-7,10,13,16-tetraazaheptadecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat

In Analogie zu Beispiel 9 werden 845,3 mg (1 mmol) des unter Beispiel 17c hergestellten Aminhydrochlorids in 50 ml destilliertem Wasser mit 443,7 mg (1, mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid umgestzt. Man erhält die Titelverbindung durch Gefriertrocknung als Schaum in Form des Pentanatriuzmsalzes.

Ausbeute: 1.102 g (85% der Theorie)

Analyse:	Ber.:	C 52,01	H 5,38	N 9,75	Na 8,82	Mn 4,25	O 19,79
15	Gef.:	C 51,96	H 5,44	N 9,80	Na 8,76	Mn 4,22	

Dieselbe Verbindung wird durch Umsetzung der in Beispiel 9 erhaltenen Verbindung mit Mangan-II-acetat analog Beispiel 14a erhalten. Ersetzt man Mangan-II-acetat durch Gallium-II-chlorid so erhält man den entsprechenden Galliumkomplex.

BEISPIEL 19

- 25 N-(13-Carboxy-4-oxo-6,9,12-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid, Gadolinium-Komplex

In 50 ml destilliertem Wasser werden 1,50 g (2 mmol) des nach Beispiel 3c hergestellten N-(2-Aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid-Trihydrochlorids gelöst Durch Zugabe von Natronlauge wird ein pH-Wert von 9 eingestellt. Zu dieser Lösung gibt man bei 0 °C unter Rühren anteilweise 806 mg (2 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid, wobei man durch Natronlauge den pH-Wert hält. Man lässt dann vier Stunden bei Raumtemperatur auf einen pH-Wert von 10 stehen, bringt dann mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,5 und versetzt nun anteilweise mit 813 mg (2 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat, wobei ebenfalls der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge gehalten wird. Man lässt über Nacht röhren, engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein und reinigt das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel RP 18. Die Lösung wird eingeengt, in Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Ausbeute: 1,95 g (80,3% der Theorie)

Analyse:	Ber.:	C 49,46	H 4,98	N 10,38	Na 3,79	Gd 12,95	O 18,45
40	Gef.:	C 49,38	H 5,05	N 10,29	Na 3,69	Gd 12,90	

- 45 Der Gadoliniumgehalt wird durch AAS bestimmt.

BEISPIEL 20

- 50 N-(13-Carboxy-4-oxo-6,9,12-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)-3,8-bis(2-hydroxyethyl)-deuteroporphyrin-13-amid

Die isomere Verbindung wird analog zur Vorschrift für Beispiel 19 aus dem in Beispiel 10 beschriebenen Trihydrochlorid erhalten.

Analyse:	Ber.:	C 49,46	H 4,98	N 10,38	Na 3,79	Gd 12,95	O 18,45
	Gef.:	C 49,71	H 4,82	N 10,53	Na 3,59	Gd 12,86	

5

In analoger Weise erhält man bei Verwendung von Dysprosiumacetat anstelle von Gadoliniumacetat die entsprechende Dysprosium-Komplexverbindung.

10

Analyse:	Ber.:	C 49,24	H 4,96	N 10,34	Na 3,77	Dy 13,32	O 18,37
	Gef.:	C 49,13	H 4,82	N 10,81	Na 3,51	Dy 13,01	

15

BEISPIEL 21

20 N-(17-carboxy-8-oxo-10,13,16-tris-(carboxylatomethyl)-7,10,13,16-tetraazaheptadecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid, Gadolinium-Komplex

Analog zu den Bedingungen des Beispiels 19 werden 940 mg (1,2 mmol) des nach Beispiel 1c hergestellten 13-Monoamid-Trihydrochlorids, 580 mg (1,44 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid und 674 mg (1,44 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat in 100 ml destilliertem Wasser umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18, als Elutionsmittel dient Methanol.

30

Analyse:	Ber.:	C 51,05	H 5,40	N 9,92	Na 3,62	Gd 12,38	O 17,63
	Gef.:	C 50,98	H 5,47	N 9,87	Na 3,58	Gd 12,30	

Die Gadoliniumbestimmung erfolgt durch AAS.

35

BEISPIEL 22

40 N-[5,6-Bis[9-carboxy-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-4-oxo-3-azahexyl]-hematoporphyrin-IX-13-amid, Di-Gd-Komplex

In 100 ml destilliertem Wasser werden 1,675 g (1 mmol) des unter Beispiel 12 hergestellten Komplexbildners gelöst und der pH-Wert wird auf 7,5 eingestellt. Zu der gewünschten Lösung werden anteilweise 812,9 mg (2 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat gegeben, wobei durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert konstant gehalten wird. Man lässt über Nacht nachröhren, reinigt den Komplex durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP, engt die produktartigen Eluate im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung.
Ausbeute: 1,615 g (87,2% der Theorie)

50

Analyse:	Ber.:	C 43,45	H 4,52	N 10,59	Na 3,72	Gd 16,98	O 20,73
	Gef.:	C 43,39	H 4,59	N 10,52	Na 3,64	Gd 16,90	

55

Der Gadoliniumgehalt wird durch AAS bestimmt.

BEISPIEL 23

N,N'-Bis-{5,6-bis[9-carboxy-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-4-oxo-3-azahexyl}-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid, Tetra-Gd-Komplex

Unter den Bedingungen des Beispiels 19 werden 1,2703 g (0,5 mmol) des unter Beispiel 12 hergestellten Komplexbildners in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 812,9 mg (2 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat umgesetzt. Aufarbeitung und Reinigung des Komplexbildners erfolgen gemäß Beispiel 19. Man erhält die Titelverbindung als Schaum.
Ausbeute: 1,185 g (81,9% der Theorie)

10

Analyse:	Ber.:	C 41,51	H 4,53	N 11,62	Na 3,18	Gd 21,74	O 17,43
	Gef.:	C 41,46	H 4,60	N 11,57	Na 3,11	Gd 21,68	

15 Der Gadoliniumgehalt wird durch AAS bestimmt.

BEISPIEL 24

20

(a) N-[9,10-Bis(tert-butoxycarbonylamino)-8-oxo-7-azadecyl]-hematoporphyrin-IX-13-amid

In einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 25 ml Dioxan werden 806 mg (1 mmol) des unter Beispiel 1c hergestellten Aminoderivats gelöst. Die Lösung wird mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 8 gebracht.
Man kühlt auf 4 °C und tropft die Lösung von 401,4 mg (1 mmol) 2,3-Bis(tert-butoxycarbonylamino)-propionsäure-hydroxysuccinimidester dazu. Die Umsetzung wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Essigester auf und wäscht mit Natriumbicarbonatlösung, verdünnter Citronensäure und Kochsalzlösung, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt sie im Vakuum ein und unterwirft den Rückstand der Säulenchromatographie an Kieselgel, wobei Isopropanol, dem Methanol in steigenden Mengen zugesetzt wird, als Elutionsmittel dient. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.
Ausbeute: 676,5 mg (68,8% der Theorie)

35

Analyse:	Ber.:	C 64,74	H 7,59	N 11,40	O 16,27
	Gef.:	C 64,68	H 7,66	N 11,43	

40

b) N-[9,10-Bis[9-carboxo-2,5,8-tris-(carboxymethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-8-oxo-7-azadecyl]-hematoporphyrin-IX-13-amid

In 20 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 983,2 mg (1 mmol) des unter Beispiel 24a hergestellten Monoamids gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur eine Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Im Dünnenschichtchromatogramm ist danach kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 50 ml destilliertem Wasser auf, stellt durch Zugabe von Natronlauge einen pH-Wert von 9 ein, kühlt auf 0 °C und gibt nun unter Röhren anteilweise 887,4 mg (2,2 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid hinzu, wobei man durch Zugabe von Natronlauge den pH-Wert zwischen 8 -9 hält. Man lässt eine Stunde nachröhren, stellt die Lösung auf einen pH-Wert von 10 und lässt über Nacht stehen. Dann stumpft man mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,5 ab und versetzt nun anteilweise unter Röhren mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat, wobei ebenfalls der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge gehalten wird. Man lässt 4 Stunden nachröhren, engt die Lösung im Vakuum ein und reinigt das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Gefrierrocknung gewonnen.
Ausbeute: 1,322 g (69,3% der Theorie)

Analyse:	Ber.:	C 44,69	H 4,81	N 10,28	Na 3,61	Gd 16,48	N 20,12
	Gef.:	C 44,60	H 4,86	N 10,20	Na 3,55	Gd 16,39	N 20,16

5

Der Gadoliniumgehalt wird durch AAS bestimmt.

BEISPIEL 25

10

N,N`-(17-carboxy-8-oxo-10,13,16-tris(carboxylatomethyl)-7,10,13,16-tetraazahexadecyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid, Di-Gd-Komplex

15 Analog den Bedingungen des Beispiels 19 werden 615 mg (0,65 mmol) des 3,17-Diamids des Beispiels 2, 807 mg (2,0 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid und 937 mg (2,0 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat in 100 ml destilliertem Wasser umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP, als Elutionsmittel dient Methanol.

Ausbeute: 1,49 g (78,4% der Theorie)

20

Analyse:	Ber.:	C 46,83	H 5,31	N 10,33	Na 2,42	Gd 16,57	O 18,54
	Gef.:	C 46,75	H 5,40	N 10,28	Na 2,39	Gd 16,43	

25

Der Gadoliniumgehalt wurde durch AAS bestimmt.

BEISPIEL 26

30

N,N`-Bis(13-carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatriadecyl)-hematoporphyrin-IX-13,17-diamid, Di-Gd-Komplex

35 In Analogie zu Beispiel 25 werden 413,4 mg (0,5 mmol) des Diamids des Beispiels 5, 807 mg (2,0 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid und 937 mg (2,0 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat in 100 ml destilliertem Wasser umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhalten.

Ausbeute: 707 mg (81,8% der Theorie)

40

Analyse:	Ber.:	C 44,49	H 4,55	N 9,73	Na 2,66	Gd 18,20	O 20,37
	Gef.:	C 44,41	H 4,60	N 9,68	Na 2,62	Gd 18,15	

45

Der Gadoliniumgehalt wird durch AAS bestimmt.

BEISPIEL 27

50

Mangan(III)-[N-(17-carboxy-8-oxo-10,13,16-tris(carboxylatomethyl)-7,10,13,16-tetraazahexadecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat, Gadolinium-Komplex

55 909 mg (1 mmol) des unter Beispiel 17a hergestellten geschützten Monoamids werden mit Salzsäure in Eisessig wie unter Beispiel 17c beschrieben gespalten und dann in destilliertem Wasser mit 443,7 mg (1,1 mmol) DTPA-monoethylester-monoamid zum Komplexbildner und dann mit 447,1 mg Gadoliniumacetat Tetrahydrat nach der Vorschrift für Beisp I 19 zur Titelverbindung umgesetzt. Nach G friertrocknung der

gereinigten Substanz erhält man 935,9 mg (67,7% der Theorie) als Schaum.

5	Analyse:	Ber.:	C 48,66	H 5,03	N 9,12	Na 3,33	Gd 11,38	Mn 3,97	O 18,52
	Gef.:		C 48,59	H 5,10	N 9,14	Na 3,36	Gd 11,30	Mn 3,94	

Der Metallgehalt wird mit dem Plasma Quad bestimmt.

10 **BEISPIEL 28**

15 Mangan(III)-[N-(13-carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat, Gadolinium-Komplex

20 In 30 ml Trifluoressigsäure werden 853 mg (1 mmol) des unter Beispiel 14b hergestellten geschützten Monoamids des Hematoporphyrinmangankomplexes gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 15 Minuten ist dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial nachweisbar. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in 100 ml destilliertem Wasser auf, kühlt auf 0 °C, stellt durch Zugabe von Natronlauge einen pH-Wert von 9 ein und gibt anteilweise unter Röhren 443,4 mg (1,1 mmol) DTPA-monoethylestermonoanhydrid hinzu, wobei durch weitere Zugabe von Natronlauge der pH-Wert gehalten wird. Man lässt zwei Stunden nachröhren, stellt dann einen pH-Wert von 10 ein und lässt über Nacht stehen. Dann wird mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,5 abgestumpft und man versetzt nun anteilweise mit 447,1 mg (1,1 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat, wobei ebenfalls der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge gehalten wird. Man lässt über Nacht röhren und reinigt das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel RP. Die produkthaltige Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

25 Ausbeute: 1.089 g (82,1% der Theorie)

30	Analyse:	Ber.:	C 47,09	H 4,64	N 9,50	Na 3,47	Mn 4,14	Gd 11,86	O 19,30
	Gef.:		C 47,02	H 4,70	N 9,45	Na 3,50	Mn 4,10	Gd 11,78	

35

Der Metallgehalt wird mit dem Plasma Quad bestimmt.

Die Verbindung wird auch auf folgende Weise erhalten:

In ein Gemisch aus 22 ml Eisessig und 2 ml destilliertem Wasser werden 123 mg (1,5 mmol) wasserfreies Natriumacetat gegeben und man erwärmt auf 50 °C. Dann gibt man 380 mg (0,32 mmol) des unter Beispiel 19 hergestellten Gadoliniumkomplexes sowie 368 mg (1,5 mmol) Mangan-(II)-acetat Tetrahydrat zu und röhrt unter Lichtausschluß bei dieser Temperatur etwa 2 Stunden. Im Dünnenschichtchromatogramm ist kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Wasser auf, filtriert und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel RP. Die produkthaltigen Lösungen werden vereinigt, im Vakuum zur Trockne eingeengt, in Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Man erhält so 357,8 mg (84,3% der Theorie) der Titelverbindung.

40 Mangan und Gadolinium werden mit dem Plasma Quad bestimmt.

45	Analyse:	Ber.:	C 47,09	H 4,64	N 9,50	Na 3,47	Mn 4,14	Gd 11,86	O 19,30
	Gef.:		C 47,02	H 4,71	N 9,46	Na 3,43	Mn 4,09	Gd 11,80	

55 **BEISPIEL 29**

Mangan(III)-[N,N`-bis(13-carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)-

hematoporphyrin-IX-13,17-diamid]-acetat, Di-Gadolinium-Komplex

Die nach Abspaltung der Stickstoff-Schutzgruppen aus 995 mg (1,0 mmol) Edukt erhaltene Substanz des Beispiels 16 wird in 100 ml destilliertem Wasser mit 887,4 mg (2,2 mmol) DTPA-monoethylester-monoanhydrid sowie 894 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat analog Beispiel 19 umgesetzt und gereinigt. Die Titelverbindung erhält man als Schaum.
Ausbeute: 1,562 g (82,3% der Theorie)

10	Analyse: Ber.: C 43,03 Gef.: C 42,97	H 4,51	N 10,33	Na 2,42	Mn 2,89	Gd 16,57	O 20,23
----	--	--------	---------	---------	---------	----------	---------

- 15 Die Metallbestimmung wird mit dem Plasma Quad vorgenommen.
Dieselbe Verbindung wird auch auf folgende Weise erhalten:
In Analogie zu Beispiel 14a werden 1037 mg (0,6 mmol) des unter Beispiel 26 hergestellten Digadoliniumkomplexes zu der 50 °C warmen Lösung von 197 mg (2,4 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in einem Gemisch aus 45 ml Eisessig und 5 ml destilliertem Wasser gegeben. Dann fügt man 588 mg (2,4 mmol) Mangan-(II)-acetat Tetrahydrat hinzu und röhrt unter Lichtausschluß bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial erkennbar ist. Nach Aufarbeitung erhält man 906,5 mg (79,6% der Theorie) der Titelverbindung.
Mangan und Gadolinium werden mit dem Plasma Quad bestimmt.

25	Analyse: Ber.: C 43,03 Gef.: C 42,98	H 4,51	N 10,33	Na 2,42	Mn 2,89	Gd 16,57	O 20,23
----	--	--------	---------	---------	---------	----------	---------

30 BEISPIEL 30

35 3,8-Bis[1-(13-carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxymethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecylthio)-ethyl]-deuteroporphyrin, Di-Gd-Komplex

- a) 1,0 g (1,5 mmol) Hematoporphyrin-IX-dihydrochlorid und 1,9 g (16,6 mmol) Mercaptoethylaminhydrochlorid werden unter Argon 40 Minuten bei Raumtemperatur mit 10 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig umgesetzt. Nach Einengen zur Trockne löst man den Rückstand unter Argon in 50 ml n-Natronlauge, neutralisiert mit 5 n-Salzsäure und chromatographiert die Lösung über eine RP 18-Kieselgelsäule (Merck). Durch Elution mit einer 20%igen Lösung von Ammoniak in Methanol erhält man nach dem Einengen 500 mg (38,6% der Theorie) 3,8-Bis[1-(2-aminoethylthio)-ethyl]-deuteroporphyrin-tetrahydrochlorid.

45	Analyse: Ber.: C 52,90 Gef.: C 53,55	H 6,07	N 9,74	S 7,43	Cl 16,43
----	--	--------	--------	--------	----------

- 50 b) 500 mg (0,65 mmol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in 100 ml verdünnter Natronlauge (pH 9) suspendiert und bei 50 °C 726 mg DTPA-monoethylester-monoanhydrid (1,8 mmol) versetzt (pH 7,5). Man bringt durch Zugabe von n-Natronlauge auf pH 10 und läßt zwei Tage bei Raumtemperatur nachröhren. Die Lösung wird anschließend mit n-Salzsäure auf pH 7,5 gebracht und mit 862 mg Gadolinium-III-acetat-tetrahydrat (1,8 mmol) versetzt. Nach dreitägigem Röhren bei Raumtemperatur wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in einem Gemisch von Ethanol/n-Salzsäure gelöst. Die Lösung wird über eine RP 18-Kieselgelsäule (Merck) chromatographiert. Durch Elution mit einer 20 %igen Lösung von Ammoniak in Methanol erhält man nach dem Einengen 350 mg (58 % der Theorie) das Tetrannatriumsalzes der Titelverbindung.

Analyse:	Ber.:	C 43,03	H 4,43	N 9,13	Gd 17,07	S 3,48
	Gef.:	C 43,14	H 4,61	N 9,34	Gd 17,21	S 3,30

5

BEISPIEL 31

10

3,8-Bis[1-(10-carboxy-1-oxo-3,6,8-tris-(carboxymethyl)-3,6,9-triaza-decylamino)-ethyl]-deuteroporphyrin, Di-Gd-Komplex

In analoger Weise zur Vorschrift für Beispiel 30 erhält man aus dem 3,8-Bis(1-bromethyl)-deuteroporphyrin-dihydrobromid durch Umsetzung mit dem Kaliumsalz des Bis(tert.-butoxycarbonyl)imid, Abspaltung der Schutzgruppen und Umsetzung mit DTPA-monoethylester-monoanhydrid und Komplexiierung mit Gadolinium-III-acetat-tetrahydrat das Tetranatriumsalz der Titelverbindung.

20

Analyse:	Ber.:	C 43,30	H 4,57	N 10,71	Gd 17,10
	Gef.:	C 43,15	H 4,77	N 10,52	Gd 17,41

25

BEISPIEL 32

30 Di-Mangan-III-[N,N'-[4,14-dioxo-6,9,12-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9,12,15-pentaheptadecylmethylén]-bis(hematoporphyrin)-IX-13-amid]-diacetat, Pentanatriumsalz taaza-1,17-

1,21 g (1,61 mmol) Mangan-III-[N-(2-Aminoethyl)-hematoporphyrin-IX-13amid]-acetat (Beispiel 14d) werden in 35 ml Wasser durch Zugabe von n-Natronlauge bei pH 10 gelöst. Die Lösung wird bei 0 °C portionsweise mit 0,29 g (0,805 mmol) 1,5Bis(2,6-dioxomorpholino)-3-azapentan-3-essigsäure versetzt, wobei man den pH-Wert durch Zutropfen von n-Natronlauge auf 9,5 bis 10 hält. Man lässt drei Stunden bei Raumtemperatur nachröhren und engt die Lösung zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 100 ml Eisessig gelöst und die Lösung nach Zugabe von 394 mg (1,61 mmol) Mangan-II-acetat-tetrahydrat drei Stunden auf 50 °C erwärmt. Man engt die Lösung zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und chromatographiert die Lösung an Kieselgel. Nach Gefriertrocknung erhält man 1,56 g (79 % der Theorie) der Titelverbindung als weißes Pulver.

45

Analyse:	Ber.:	C 54,80	H 5,31	N 10,65	Mn 5,57
	Gef.:	C 54,63	H 5,52	N 10,33	Mn 5,40 (wasserfreie Substanz)

50

BEISPIEL 33

Herstellung eines Kontrastmittels für die nuclearmedizinische Anwendung mit ^{111}In

55 2,252 mg (2 μmol) der in Beispiel 9 beschriebenen Verbindung werden in 3 ml sterilem, pyrogenfreiem 0,1 m Citratpuffer (pH 5,8) gelöst. Die Lösung wird über ein Millipore-Filter (0,2 μm) in ein Multivial filtriert und mit 0,1 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, enthaltend 1,3 mCi $^{111}\text{In Cl}_3$ versetzt. Die Lösung ist gebrauchsfertig.

In analoger Weise erhält man aus dem in Beispiel 18 aufgeführten Galliumkomplex das entsprechende

'''In-Radiodiagnostikum.

BEISPIEL 34

5

Herstellung eines Kontrastmittels für die nuclearmedizinische Anwendung mit ^{99m}Tc

- 1.689 mg (1.5 μmol) der in Beispiel 9 beschriebenen Verbindung werden in 1,5 ml sterilem, destilliertem Wasser gelöst und mit 0,26 mg Natriumhydrogensulfit (1,5 μmol) versetzt. Nach Zugabe von 0,1 n-Salzsäure bis pH 5,8 wird die Lösung über ein Millipore-Filter (0,2 μm) gegeben und in ein Multivial unter Stickstoffbegasung gefüllt. Nach Zugabe von 0,5 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, die 5,0 mCi Technetium (^{99m}Tc)-Pertechnetat enthält, erhält man eine gebrauchsfertige Lösung.

15

BEISPIEL 35

Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

20

- 46,4 g (35 mmol) der in Beispiel 28 beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Trinatrium-Salzes der Diethylentriaminpentaessigsäure und unter Einleiten von Kohlendioxid neutral gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in 50 ml-Portionen in Flaschen abgefüllt.

25

BEISPIEL 36

- 30 Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

45,29 g (35 mmol) der in Beispiel 18 beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Dinatrium-Salzes der Diethylentriaminpentaessigsäure und durch Begasung mit Kohlendioxid neutral gelöst.

35 Die steril filtrierte Lösung wird in 50 ml-Portionen in Multivials abgefüllt.

BEISPIEL 37

40

Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

42,49 g (35 mmol) der in Beispiel 19 beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Trinatrium-Salzes der Diethylentriaminpentaessigsäure und durch Begasung mit Kohlendioxid neutral gelöst. Die steril filtrierte Lösung wird in 50 ml-Portionen in Flaschen abgefüllt.

BEISPIEL 38

50

Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

691,2 g (0,4 mol) der in Beispiel 26 beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Dinatrium-Salzes der Diethylentriaminpentaessigsäure und durch Begasung mit Kohlendioxid neutral unter Erwärmen gelöst. Die steril filtrierte Lösung wird in 50 ml-Portionen in Flaschen abgefüllt.

BEISPIEL 39**a) 3,8-Bis-(1-methoxyethyl)-deuteroporphyrin-13,17-dihydrazid**

- 5 In 20 ml Pyridin werden 1,0 g (1,53 mmol) Hematoporphyrin-IX-dimethylesterdimethylether (S. Kojo und S. Sano, J. Chem. Soc. Perkin I, 2864, 1981) gelöst, mit 6 ml Hydrazinhydrat (80 %) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Dünnschichtchromatogramm ist kein Ausgangsmaterial erkennbar.
 10 10 an Kieselgel mit Ethanol als Elutionsmittel gereinigt. Nach Trocknen im Vakuum erhält man das Produkt als Schaum.
 Ausbeute: 0,73 g (72,9 % der Theorie)

15	Analyse:	Ber.: C 66,03 Gef.: C 66,24	H 7,08 H 6,95	N 17,11 N 16,95
----	----------	--------------------------------	------------------	--------------------

- 20 b) N,N'-Bis[10-ethoxycarbonyl-3,6,9-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazadecanoylamino]-3,8-bis(1-methoxyethyl)deuteroporphyrin-13,17-diamid, Gd-Komplex

In einem Gemisch aus 60 ml Dioxan und 40 ml destilliertem Wasser werden 654,8 mg (1 mmol) des nach Beispiel 39a) hergestellten Dihydrazids gelöst. Man setzt dann bei 0 °C unter Rühren mit 1,211 g (3,0 mmol) 3-Ethoxycarbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure um, wobei man den pH-Wert der Lösung durch Zugabe von Natronlauge zwischen 8 - 9 hält. Die Lösung wird 2 Stunden nachgerührt. Man stellt dann den pH-Wert der Lösung mit verdünnter Salzsäure auf 7,5 ein und gibt anschließend anteilweise 1,219 g (3 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat dazu, wobei ebenfalls der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge gehalten wird. Nach Rühren über Nacht wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel RP 18 gereinigt. Die die Titelverbindung enthaltende Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, in destilliertem Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen.

Ausbeute: 1,347 g (76,1 % der Theorie)

35	Analyse:	Ber.: C 46,14 Gef.: C 46,02	H 5,13 H 5,24	N 11,08 N 11,17	Gd 17,77 Gd 17,61	O 19,89
----	----------	--------------------------------	------------------	--------------------	----------------------	---------

40

BEISPIEL FÜR DIE NMR-DIAGNOSTIK IN VIVO

45 Der Gadoliniumkomplex des Mangan-(III)-[N-(13-carboxy-4-oxo-6,9,12-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl)-hematoporphyrin-IX-13-amid]-acetat, Dinatriumsalz (Beispiel 28) wurde in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg einer Nacktmaus (Balb/c, nu/nu, = 20g) mit einem subcutanen HT29 Colontumor i.v. appliziert. Nach Lösung der Substanz wurde ein pH-Wert von 7,5 eingestellt. Die Untersuchung wurde in einem Kernspintomographen (Firma General Electric) mit einem 2 Tesla Magneten durchgeführt.

50 Es wurden Aufnahmen vor und nach der Applikation des Kontrastmittels ($T_R = 400$ msec. $T_E = 30$ msec) im Bereich der Leber und des Tumors gemacht.

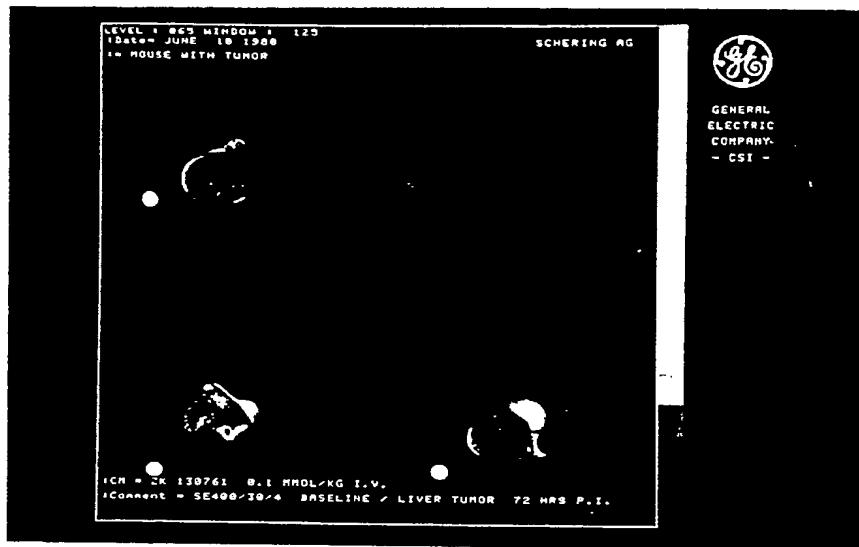
55

5

10

15

20



Zur Abbildung:

- Links oben: Transversalschnitt durch Tumor und Leber von Applikation des Kontrastmittels
 25 Links unten: Transversalschnitt durch die Leber 72 h nach Applikation von 0,1 mmol/kg i.v.
 Rechts unten: Transversalschnitt durch Tumor und Leber 72 h nach Applikation von 0,1 mmol/kg i.v.
 Aufnahmesequenz: Spin-Echo $T_R = 400$ msec, $T_E = 50$ msec

30 Ansprüche

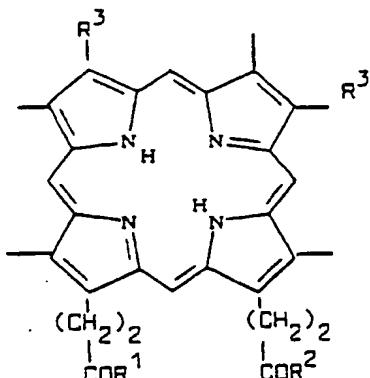
1. Porphyrin-Komplexverbindungen, bestehend aus mindestens einem Porphyrinliganden der allgemeinen Formel I

35

40

45

50



(I).

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander für die OH- oder (NH)_x-[Q-(NH)_y]_w-W-Gruppe, wobei X und y die Ziffern 0, 1 oder 2,

55 w die Ziffern 0 oder 1,

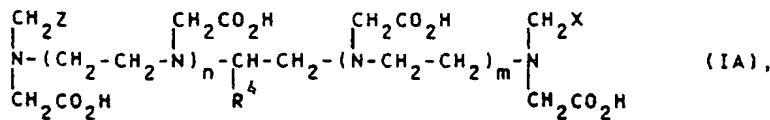
Q eine C₀-C₂₀-Alkylengruppe,

W ein Wasserstoffatom oder die Gruppierung V-K bedeuten, wobei

V eine gegebenenfalls Imino-, Polyethylenoxy-, Phenylenoxy-, Phenylenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel-und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende gegebenenfalls durch

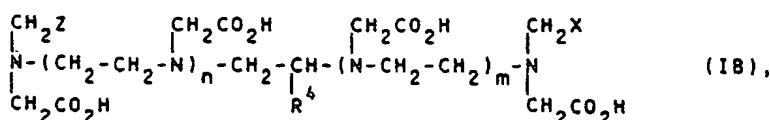
Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder NHK-gruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₂-C₂₀-Alkylengruppen,
 K ein Wasserstoffatom oder ein Komplexbildner der allgemeinen Formeln IA, IB, IC oder ID

5



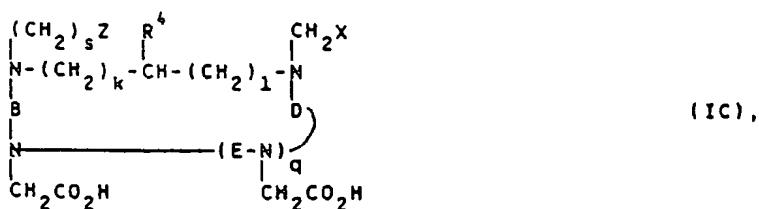
10

15



20

25



30

35



bedeuten,

mit der Maßgabe, daß entweder Z oder R⁴ an V gebunden ist, wobei n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben,

40 k für die Ziffern 1, 2, 3, 4 oder 5,

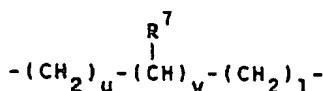
l für die Ziffern 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

q für die Ziffern 0, 1 oder 2,

s für die Ziffern 0 oder 1,

B, D und E, die gleich oder verschieden sind, jeweils für die Gruppe

45



50

mit

R⁷ in der Bedeutung von Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Sauerstoff- und/oder Stickstoffatom(e) enthaltenden gegebenenfalls durch Hydroxy-und/oder Aminogruppe(n) substituierten geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₂₀-Alkylgruppe,

55 u in der Bedeutung der Ziffern 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

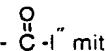
v in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1,

wobei B, D und E jeweils mindestens 2 und maximal 5 Kohlenstoffatome enthalten,

Z für den Rest -CO₂H oder die Gruppe



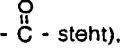
X für den Rest -CO₂H oder



l " in der Bedeutung eines weiteren Porphyrinliganden der allgemeinen Formel I, wobei der in R¹ und R² enthaltene Rest W hier für eine direkte Bindung steht,

R⁴ für eine direkte Bindung oder ein Wasserstoffatom,

R⁵ und R⁶ gemeinsam für eine gegebenenfalls durch 1-2 Hydroxy- oder 1-3 C₁-C₄-Alkylgruppen substituierte Dimethylen- oder Trimethylen-methingruppe (falls Z für den Rest -CO₂H steht) bzw. gemeinsam für eine gegebenenfalls durch 1-2 Hydroxy- oder 1-3 C₁-C₄-Alkylgruppen substituierte Trimethylen- oder Tetraamethylengruppe (falls Z für die Gruppe



15 stehen,

mit der Maßgabe, daß nicht gleichzeitig x und w für die Ziffer 0 und V für eine C₀-Alkylenkette stehen und daß Z nur dann für die Gruppe



20 steht, wenn R⁴ gleichzeitig eine direkte Bindung und s die Ziffer 1 bedeuten,

R³ für den Rest -CH(R¹)CH₃ oder -CH₂CH₂R¹

stehen, mit der Maßgabe, daß R¹ und R² nicht gleichzeitig für die Hydroxygruppe stehen und daß gewünschtenfalls ein Teil der CO₂H-Gruppen als Ester und/oder Amid sowie die in 3- und/oder 8-Stellung vorhandene Hydroxygruppe gewünschtenfalls als Ether oder Ester vorliegt, gegebenenfalls mindestens 25 einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 5, 13, 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide.

2. Komplexverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Ion eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-83 enthalten.

3. Komplexverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Ion eines Elements der Ordnungszahlen 5, 13, 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70 oder 77 enthalten.

4. Komplexverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Porphyrinligand kein Metallion enthält.

5. Komplexverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß V für eine -(CH₂)₂NH-; -CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -C(=NH)-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₄-NH-CO-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₄-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₃-O-C₆H₄-CH₂-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₃-O-CH₂-; -CH₂-CO-NH-NH-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₂-; -CH₂-CO-NH(CH₂)₁₀-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₂-S-; -(CH₂)₄-NH-CO-(CH₂)₈-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₃-NH; -(CH₂)₃-NH-; -(CH₂)NH-C(=S)-NH-C₆H₄-CH₂-; -CO-CH(NHK)-CH₂NHK-; -CH(CH₃)-S-(CH₂)₂-NH-; -(CH₂)₂NH-CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₄-S-OCH₂-gruppe steht.

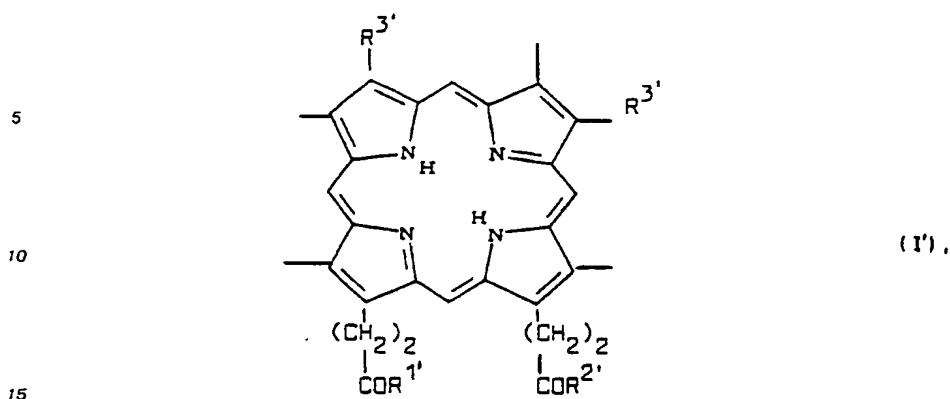
6. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine Komplexverbindung nach Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

7. Verwendung von mindestens einem Metallkomplex gemäß Anspruch 2 für die Herstellung von Mitteln für die NMR-, Röntgen- oder Ultraschall-Diagnostik.

8. Verwendung von mindestens einem Metallkomplex gemäß Anspruch 3 für die Herstellung von Mitteln für die Radio-Diagnostik, Radio- oder Strahlen-Therapie.

45 9. Verwendung von mindestens einer Komplexverbindung gemäß Anspruch 3 oder 4 für die Herstellung von Mitteln für die Photo-Diagnostik oder Photo-Therapie.

10. Verfahren zur Herstellung von Komplexverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Porphyrine der allgemeinen Formel I



worin

R¹, und R² jeweils für die OH- oder O-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe und

20 R³ für den Rest -CH(U)CH₃ oder -CH₂CH₂-U mit U in der Bedeutung einer OH-oder O-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe oder eines Nucleofugs Nf

stehen

in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls wiederholt, mit Verbindungen der allgemeinen Formel II

Y-(NH)_x-[Q-(NH)_y]_w-V'-H (II).

worin

25 Y für ein Wasserstoffatom, für Nf oder eine Schutzgruppe und

V' für V. (falls V² für eine Co-Alkylenkette steht, siehe unten), oder zusammen mit V² (siehe unten) für V steht,

umsetzt und anschließend, gegebenenfalls nach Abspaltung der Schutzgruppen, gewünschtenfalls

30 a) die pyrrolischen NH's durch das gewünschte Metallatom substituiert, gegebenenfalls noch vorhandene Schutzgruppen entfernt und anschließend gewünschtenfalls den Rest V²-K, worin V² für V oder für eine aktivierte Form von V (falls V¹ für eine Co-Alkylenkette steht) oder zusammen mit V¹ für V steht, einführt und danach gewünschtenfalls mit mindestens einem Metallocid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt oder

35 b) den Substituenten V²-K, worin V² für V oder für eine aktivierte Form von V (falls V¹ für eine Co-Alkylenkette steht) oder zusammen mit V¹ für V steht, einführt, gewünschtenfalls mit mindestens einem Metallocid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt und anschließend gewünschtenfalls die pyrrolischen NH's durch ein Metallatom substituiert oder

40 c) den Substituenten V²-K, worin V² für V oder für eine aktivierte Form von V (falls V¹ für eine Co-Alkylenkette steht) oder zusammen mit V¹ für V steht, einführt, die pyrrolischen NH's gewünschtenfalls durch ein Metallatom substituiert und anschließend gewünschtenfalls mit mindestens einem Metallocid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt, wobei zur Herstellung von zwei Porphyrin-Ringen enthaltenden Komplexverbindungen 2 Mole des nach Umsetzung von I mit II erhaltenen Porphyrins mit einem Komplexbildner K, der zwei V'-Reste enthält, umgesetzt werden, und gegebenenfalls anschließend in den nach a), b) oder c) erhaltenen Komplexverbindungen noch vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert bzw. die entsprechenden Säuregruppen ganz oder teilweise in Ester und/oder Amide und/oder vorhandene Hydroxygruppen in Ether oder Ester überführt.

45 11. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Komplexverbindung, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 355 041 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89250013.3

(51) Int. Cl.5: **C07D 487/22, A61K 49/00,**
//(**C07D487/22,257:00,209:00,**
209:00,209:00,209:00)

(22) Anmeldetag: **11.08.89**

(30) Priorität: **13.08.88 DE 3827940**

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
Berlin und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
W-1000 Berlin 65(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:

21.02.90 Patentblatt 90/08

(72) Erfinder: **Niedballa, Ulrich, Dr.**
Gosslerstrasse 28 A.
W-1000 Berlin 33(DE)
Erfinder: **Gries, Heinz, Dr.**
Helmstedter Strasse 19
W-1000 Berlin 31(DE)
Erfinder: **Conrad, Jürgen, Dr.**
Ahornstrasse 28
W-1000 Berlin 41(DE)
Erfinder: **Speck, Ulrich, Prof.**
Benediktiner Strasse 50
W-1000 Berlin 28(DE)

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(68) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **24.07.91 Patentblatt 91/30**

(54) **13,17-Propionsäure- und Propionsäurederivat-substituierte Porphyrin-Komplexverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Mittel.**

(57) Porphyrin-Komplexverbindungen, bestehend aus mindestens einem Porphyrinliganden, gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 5, 13, 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, sind wertvolle Diagnostika und Therapeutika.

EP 0 355 041 A3



Europäisches
Patentamt

**EUROPÄISCHER
RECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung

EP 89 25 0013

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 175 617 (CYTOGEN) * Ansprüche 1,42; Seite 57, Zeile 26 - Seite 60, Zeile 4 * -----	1,7,9	C 07 D 487/22 A 61 K 49/00 // (C 07 D 487/22 C 07 D 257:00 C 07 D 209:00 C 07 D 209:00 C 07 D 209:00 C 07 D 209:00)
X	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Nr. 2, 1984, Seiten 204-210, Weinheim, DE; J.-H. FUHRHOP et al.: "Hydrogen evolution from viologen radicals and from photochemically reduced tin(IV) porphyrins in the presence of colloidal platinum" * Seite 206, Formeln 3a,3b,3c * -----	1	
X	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Band 57, Nr. 22, 1979, Seiten 2916-2922, Ottawa, CA; G. PAQUETTE et al.: "Cinétique de la formation de la métalloporphyrine Cu(II)-dérivé tétra éthylénediamino de la protoporphyrine IX (ENP) en milieu aqueux" * Seite 2917, Figur 1; Seite 2921, "Conclusion" -----	1	
X	BIOINORGANIC CHEMISTRY, Band 4, Nr. 1, 1971, Seiten 21-35, New York, US; W.I. WHITE et al.: "A homologous series of water-soluble porphyrins and metalloporphyrins: Synthesis, dimerization, protonation and self-complexation" * Seite 21, Zusammenfassung; Seite 23, Struktur Zeilen 17-25 * -----	1	
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Band 108, Nr. 14, 1986, Seiten 3740-3744, Washington, DC, US; G.B. KOLSKI et al.: "Temperature-jump investigation of the kinetics of imidazole substitution on an iron(III) porphyrin in aqueous solution" * Seite 3740, Formel I * -----	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) C 07 D 487/00 A 61 K 49/00
A	EP-A-0 213 272 (NIPPON PETROCHEMICALS) * Ansprüche 1,2,3; Seite 14, Zeile 15 - Seite 18, Zeile 14 * -----	1,7,9	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt

Recherchenart	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag	17 April 91	HEYWOOD C.J
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: In der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		